中華民國第 64 屆中小學科學展覽會
作品說明書

高級中等學校組　化學科

第一名

050203

硫下光的成醛—發光二極體促進二硫縮醛合成之研究

學校名稱： 臺中市立臺中第一高級中等學校

作者：	指導老師：
高二 謝廷懋 高二 高齊悠	薛朋雨

關鍵詞： 綠色化學、可見光催化、縮醛化

得獎感言

兩個高中生與有機化學的邂逅～一場意料之外的科展之旅

今年的全國科展很特別，因為颱風的關係，在幾番波折之後改成線上舉行，造成報告和問答時間縮短，因此如何在短時間內呈現一年半的研究成果，把精華和未來展望呈現給教授，是大家面臨的難題。儘管在比賽過程中仍然被經驗豐富的教授指出不少可以改進之處，但我們盡力用有限的知識展現對於己身研究的掌握和見解，有幸最終獲得評審教授的肯定。

我們都曾投入化學奧林匹亞競賽，因此對有機化學方面有加深加廣的知識，還記得第一次進實驗室，讀了一些論文後，對研究主題抱有天馬行空的想像。直到第一個主題失敗後才了解，理論是一回事，實驗又是另一回事，看似合理的反應機構，實際操作時可能得不到產物。透過科展讓我們了解，科學是理論和實驗相輔相成的學問。在實驗室的一年多我們從實驗室菜鳥到慢慢熟悉有機合成技巧並獨立做實驗，甚至能運用所學分析實驗結果，誠然是有感的進步。雖然硫化合物真的不太好聞，但實驗完成給我們的成就感和滿足遠大於中途的挫折，很慶幸我們沒有因為升學壓力對專題敷衍了事，未來也願意再次投入研究。

當初在選題時面臨抉擇，最終確定以光催化為主軸。我們的主題與綠色化學相關，嘗試改良傳統使用過渡金屬催化的合成方法，使用乾淨的可見光系統催化反應。現今，在科學快速發展的同時，越來越多人朝向綠色化學的方向前進，為了永續發展的目標努力，因此我們選定此研究主題，身為高中生仍希望能盡一份心力，降低化學產業對於環境的污染。

直到上週去總統府領獎才感受到一切的不真實，專題之路給予了我們很多意想不到的機會。除了去大阪科學節發表，在日本友校來訪時也上台發表，還有校內成發，錄教育廣播電台等，讓我們接觸到很多不同的人，在全國科展期間也交到新朋友，交換對於科學的見解。使我們感受到科學是無國界的語言，可以連結來自不同地方、同樣懷有熱情的人。

科展之路可說是得之於人者太多，除了中興大學化學系李進發教授和邱子鴻學長的指導外，台灣師範大學吳學亮教授也給予我們報告上的建議，台中一中科學班薛朋雨老師時刻監督我們的研究進度，我們的班導凌美瓊老師支持，台中一中設備組協助相關事務，國教署提供給高中生的大學開放儀器平台，還有陪我們練習問答的同儕，感謝他們提供我們良好的學習和研究環境，是這份研究中不可或缺的存在。

伽利略曾說：「追求科學，需要特殊的勇氣。」科展研究提供我們初探科學奧妙的機會，並且我們在高三的個人研究，未來升上大學，都會延續這份對科研的喜愛繼續努力。期許學弟妹能勇敢投入科學研究，即便要花時間和心力，付出的辛苦會在最後回甘，不會後悔的！

作者兩人合影

和指導教授：中興大學化學系李進發教授一家、邱子鴻研究生合影

至總統府和總統、同校同學、薛朋雨老師合影

和指導教授：中興大學化學系李進發教授一家、邱子鴻研究生合影

作品名稱

硫下光的成醛—發光二極體促進二硫縮醛合成之研究

摘要

在本研究中，我們利用發光二極體來誘導曙紅 Y 催化醛和硫醇進行硫縮醛化的反應，生成二硫縮醛。並嘗試利用不同波長的可見光，比較其光催化之效果。此實驗僅需要微量的光催化劑（曙紅 Y），在不需要過渡金屬及溶劑的條件下進行硫縮醛反應。透過替換不同的起始物進行反應，發現此系統可容忍多樣化的官能基，不論是推拉電子或雜環類分子，都能得到不錯的產率。此外，光催化是一個對環境友善的系統，不僅低污染也能節省成本。我們期許此種符合「綠色化學」的合成方法，未來能更廣泛的被運用在有機合成中，提供除了傳統過渡金屬催化外的新選擇。

壹、前言

一、研究動機與文獻回顧

（一）二硫縮醛化合物之應用

「有機硫」在有機化合物當中扮演重要的角色，其中「二硫縮醛」化合物被廣泛應用在藥物、螢光染劑、反應中的催化劑等。此外，在有機合成領域中，和醇類形成的縮醛相同，能當作羰基的保護基。透過閱讀文獻資料，我們發現在許多藥物和天然物中常可看見二硫縮醛結構，例如：EH-36（圖 1）為 5'-腺嘌呤核苷酸活化蛋白酶的啟動劑，可藉由活化細胞的 AMPK，減少脂肪和膽固醇的合成並抑制肝醣產生，因此可作為治療第二型糖尿病的藥物。而 3β-acetoxy-pregna-5-en-20-dithiane（圖 2）是一種類固醇衍生物，可以干擾昆蟲脫皮過程，當作殺蟲劑。

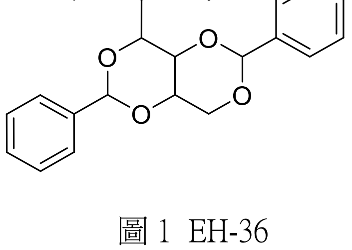


圖 1 EH-36

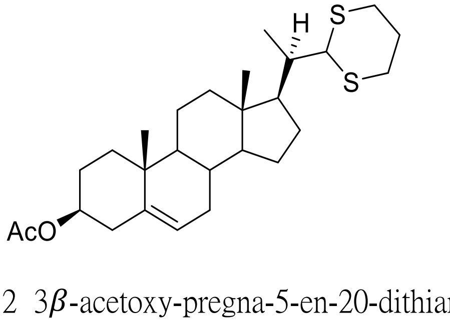


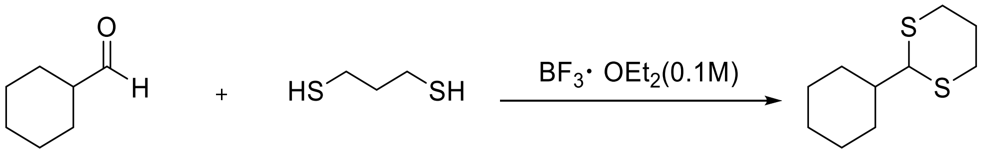
圖 2 3β-acetoxy-pregna-5-en-20-dithiane

（二）文獻中合成二硫縮醛之方法

二硫縮醛可透過將硫醇和醛縮合而成。透過閱讀文獻查找到其他實驗室開發的幾種合成方法，而其中多使用含有過渡金屬或路易士酸之催化劑。

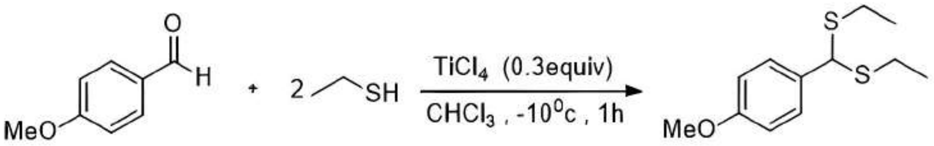
舉例如下：

1978 年，Weinreb 教授團隊發表利用環己烷甲醛、三氟化硼以及 1,3-丙二硫醇在室溫下反應，合成出二硫縮醛化合物。（式 1）



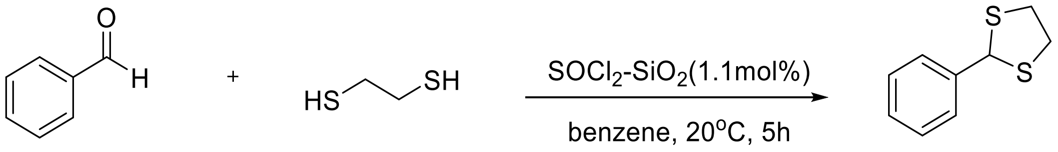
(1)

1983 年，Dev 教授以四氯化鈦作為路易士酸，利用乙硫醇與對甲氧基苯甲醛，以氯仿作為溶劑，於攝氏-10 度的環境下，反應 1 小時，得到二硫縮醛化合物。（式 2）



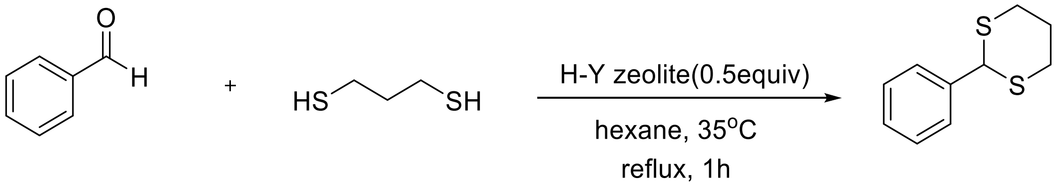
(2)

1986 年，Yoshida 教授以氯化亞碸處理的矽膠作為催化劑，利用乙二硫醇與苯甲醛為起始物，以苯作為溶劑，在攝氏 20 度下反應 5 小時，可得二硫縮醛化合物。但苯具有高毒性，已被列為致癌物質。（式 3）



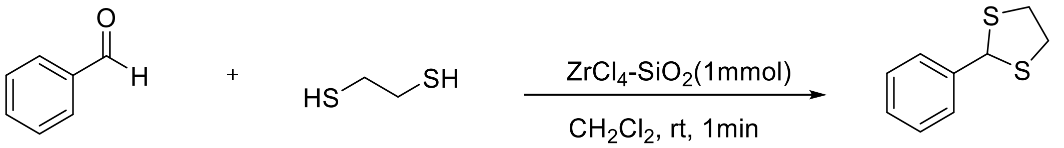
(3)

1993 年，Pandey 教授發表了以 HY 型沸石作為催化劑，利用正己烷當溶劑，在攝氏 35 度下迴流 1 小時，可成功合成二硫縮醛化合物。（式 4）



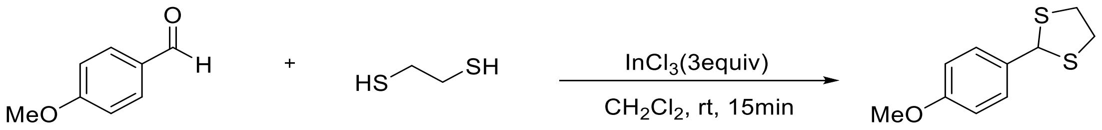
(4)

1996 年，Margan 教授發表了利用分散在矽膠上的氯化鋯作為催化劑，將乙二硫醇與苯甲醛在二氯甲烷中室溫反應 1 分鐘，可得二硫縮醛化合物。（式 5）



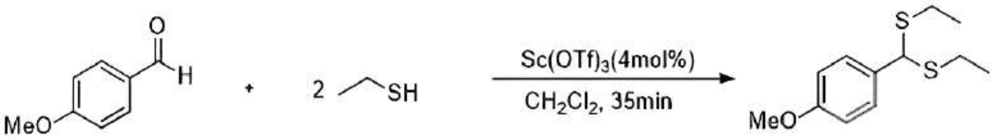
(5)

2001 年，Gunanathan 教授發表了利用三氯化銦做為催化劑，將乙二硫醇與對甲氧基苯甲醛在二氯甲烷溶劑下，室溫反應 15 分鐘，得到二硫縮醛化合物。（式 6）



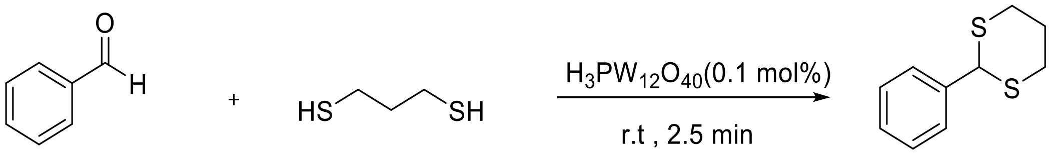
(6)

2002 年，Chouhan 教授發表了透過三氟甲磺酸鈧、乙二硫醇、對甲氧基苯甲醛，在二氯甲烷溶劑中，室溫反應 35 分鐘，得到二硫縮醛化合物。（式 7）



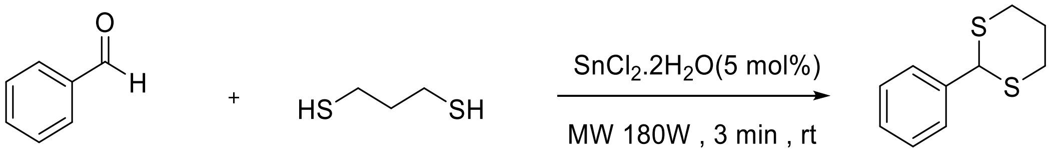
(7)

2002 年，Amani 教授發表了利用磷鎢酸、1,3-丙二硫醇和苯甲醛，在室溫條件下反應 90 秒，可以成功得到二硫縮醛化合物。（式 8）



(8)

2006 年，Gogoi 教授發表了以帶二結晶水的氯化亞錫，利用乙二硫醇與苯甲醛，在微波反應下反應 3 分鐘，可得到二硫縮醛化合物。（式 9）

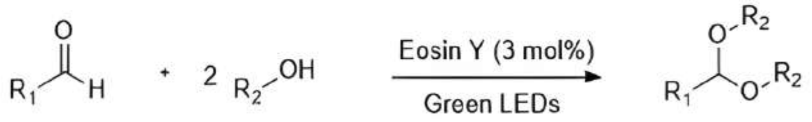


(9)

利用過渡金屬催化雖然效率高，卻具有不可重複使用、對環境造成汙染、成本高等缺點，有違綠色化學之宗旨。而若利用路易士酸催化，也具有價格昂貴且製程複雜等缺點。除此之外，先前的合成方法皆有溶劑的參與。考量到過去合成方法尚有可改進之處，我們希望能探討更乾淨的合成方法。

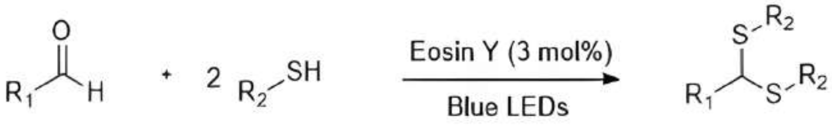
（三）可見光促進有機反應

光化學在綠色合成方法中常被用來促進自由基反應，而可見光促進具有低成本、低污染等優點，有助於化學家實現綠色化學的願景。透過閱讀文獻，我們發現 Lei Aiwen 教授 2017 年在 Organic Letters 期刊上發表的論文，他利用可見光催化醛類和醇類的縮醛化（式 10），在溫和的條件下即可將含有不同取代基的芳香族、雜環、脂肪族的醛類縮合成縮醛。



(10)

因此我們嘗試把原先的醇類替換成硫醇，並把綠光擴增成藍光、綠光、白光、太陽光，探討可見光系統是否能有效促進硫縮醛化反應。（式 11）



(11)

二、研究問題

（一）利用方法學實驗探討此光促進反應的最佳化條件。

（二）替換不同的起始物，測試此催化方法之官能基容忍度。

（三）使用不同波段的光源，比較其催化效果。

（四）分析比較不同情況下的產率差異與可能之原因。

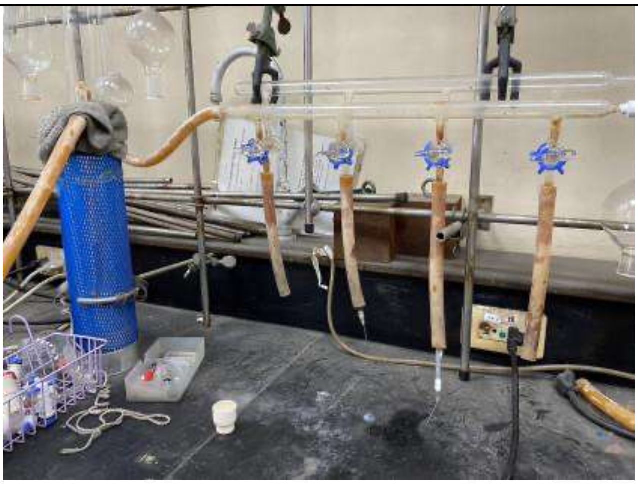
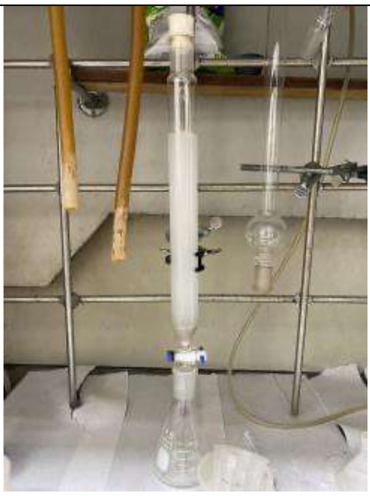
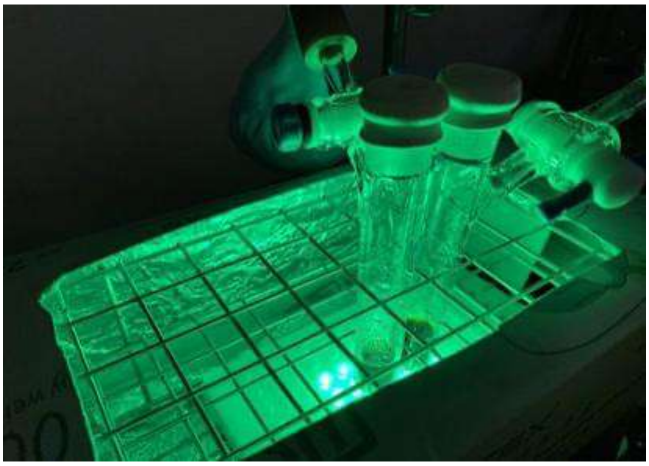
（五）透過控制組實驗推測反應途徑。

貳、 研究藥品及器材

一、實驗藥品總覽

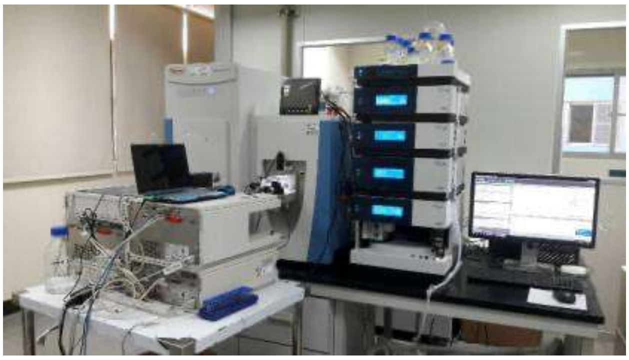
藥品名稱	化學式（或簡稱）	藥品名稱	化學式（或簡稱）
曙紅 Y	$C_{20}H_6Br_4Na_2O_5$	苯甲醛	C_6H_5CHO
曙紅 B	$C_{20}H_8Br_2N_2O_9$	海砂	Sea sand
亞甲藍	$C_{16}H_{18}ClN_3S$	正己烷	Hexane
9-均三甲苯基-10-甲基吖啶高氯酸鹽	$[Acr\text{-}Mes]^+(ClO4)^-$	乙酸乙酯	EA
酸性紅 94	$C_{20}H_4Cl_4I_4O_5$	矽膠粉	Silicone
正十二硫醇	$C_{12}H_{25}SH$	環己硫醇	$C_6H_{11}SH$
2-溴苯甲醛	BrC_6H_4CHO	4-溴苯甲醛	BrC_6H_4CHO
2-氯苯甲醛	ClC_6H_4CHO	4-氯苯甲醛	ClC_6H_4CHO
2-硝基苯甲醛	$C_7H_5NO_2$	4-硝基苯甲醛	$C_7H_5NO_2$
3-硝基苯甲醛	$C_7H_5NO_2$	3-甲基苯甲醛	C_7H_7CHO
2-甲基苯甲醛	C_7H_7CHO	4-甲基苯甲醛	C_7H_7CHO
2-甲氧基苯甲醛	$C_8H_8O_2$	4-甲氧基苯甲醛	$C_8H_8O_2$
1-羥基苯甲醛	$C_7H_6O_2$	3-氰基苯甲醛	C_7H_4CHO
3,5-二甲氧基苯甲醛	$C_9H_4O_3$	2-羥基-3,5-二氯苯甲醛	$C_7H_4O_2Cl_2$
1-萘甲醛	$C_{10}H_7CHO$	肉桂醛	C_9H_8O
呋喃甲醛	C_5H_4O	2-噻吩甲醛	C_5H_4OS
苯硫酚	PhSH	環戊硫醇	C_5H_9SH
2-丁硫醇	C_4H_9SH	四甲基哌啶氧化物	TEMPO

二、處理與反應設備

真空抽氣機	精密天秤
	
手套箱	管柱層析裝置
	
LED 照光反應器	迴旋減壓濃縮儀
	

圖片皆由作者於實驗室拍攝

三、鑑定設備

電子順磁共振儀（Electron Paramagnetic Resonance, EPR）	核磁共振光譜儀 （NMR）
紫外可見光譜儀 (UV-Vis Spectrophotometer)	高解析質譜儀 （High-Resolution Mass）
	
氣相層析串連質譜儀 （GC-MS）	

圖片皆由作者於實驗室拍攝

參、 研究過程與方法

查找文獻 → 提出研究問題 → 設計並操作實驗 → 分析實驗結果 → 提出結論與願景

一、實驗設計

（一）最佳化條件

實驗室學姊曾開發出苯甲醛和苯硫醇，在藍光 LED 的催化下，透過方法學實驗得出最佳化條件為：以 0.1mol%曙紅 Y 為光催化劑、在氮氣充足條件中反應 12 小時（不需要溶劑）。而我們欲以此為基礎，將苯硫醇以長碳鏈硫醇取代，因其較無異味，並延伸探討不同光催化劑、不同光催化劑添加量、不同波段的光源對產率的影響。

（二）官能基容忍度測試

透過替換不同的醛類和不同硫醇作為起始物，探討此催化反應之官能基容忍度，並探討不同取代基造成不同產率的原因，評估未來的應用性。

（三）控制組實驗

透過實驗證明此反應會產生自由基，探討其反應途徑。使用自由基捕捉劑 TEMPO 抓住自由基分子，透過 GC-MS 偵測是否中斷目標產物的產生。此外，測試反應是否能在純氧或空氣環境下進行，驗證此反應是否為自由基反應。並利用 EPR 確認自由基反應途徑。

二、實驗步驟

（一）準備步驟

1. 透過 CAS 號碼在實驗室記錄冊查找藥品的基本性質（密度、MSDS 等）。
2. 取一 Schlenk tube 並放入磁石，先加入固體化合物（光催化劑）。
3. 利用高真空幫浦抽除空氣至真空，裝上氮氣氣球。
4. 加入所需的液體化合物（苯甲醛 1mmol、硫醇 2.2mmol）。

（二）合成步驟

將反應瓶置於照光反應器下，在室溫氮氣充足條件中，等待其反應 12 小時。

（三）純化步驟

1. 將混合物以矽藻土過濾，並進行減壓濃縮。
2. 將所得產物、反應物進行薄層層析確認反應情形。
3. 配置一管柱（由下而上為棉花-海砂-矽膠與正己烷混合物-產物-海砂），進行管柱層析。
4. 在管柱層析的過程中定時透過薄層層析確認目標產物是否流出，並蒐集含有目標產物的溶液。
5. 將所蒐集的溶液進行迴旋濃縮後在高真空下抽乾溶劑。

（四）鑑定步驟

1. 取迴濃後的產物溶於 CDCl3 後進行 NMR 鑑定，確認該產物是否為目標產物。
2. 用高真空幫浦儀抽乾溶劑並扣除空瓶重，得到產物重並計算產率。

三、產物純化方法

（一）薄層層析法（Thin layer chromatography）

1. 原理：化合物對固定相的吸附力和流動相的溶解度之差異。
2. 步驟：
   (1) 取一 TLC 片，於上下約 1 公分處畫上起始線和終止線，在起始線上標記起始物（S）、起始物加產物（M）、產物（R）等點。
   (2) 以正己烷和乙酸乙酯配置適當比例的展開液。
   (3) 以毛細管將稀釋後的起始物在 S 和 M 點上輕輕點數次。
   (4) 以毛細管將稀釋後的產物在 R 和 M 點上輕輕點數次。
   (5) 用鑷子把點完的 TLC 片放入展開槽，等待展開液跑至終止線。
   (6) 用鑷子夾出 TLC 片後以紫外光照射 TLC 片，用鉛筆標示出各點的位置，確認反應情形。

（二）管柱層析法（Column chromatography）

1. 原理：化合物在固定相和流動相之間的分配差異。

2. 步驟：

(1) 取一管柱並固定，取足夠量的試管接取沖提液。

(2) 在管柱底層輕輕塞入棉花，並加入適量海砂。

(3) 以適當比例混合 Hexane 和 silica gel，透過漏斗和玻棒加入管柱中，以 Hexane 沖掉附著在管壁上的稀泥狀填充物。

(4) 加壓使填充物變得緊實，重複數次直到填充至適當高度（約 15 公分）。

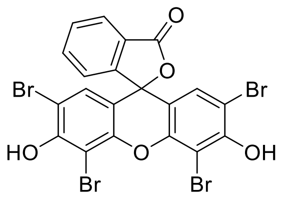
(5) 流至矽膠表面僅留下約 0.2 公分之沖提液，輕敲管壁使表面平整。

(6) 以滴管抽取稀釋後的產物，順著環形緩慢加入，使其均勻分布。並用少量沖提液洗去管壁上的產物，再以適量海砂覆蓋。

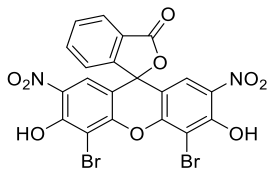
(7) 使沖提液開始流下，利用試管接取流出之溶液。隨時點片確認目標產物是否已流出，並蒐集含有目標產物之試管中的溶液。

肆、研究結果

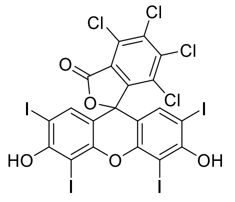
一、實驗一：探討不同光催化劑對產率之影響



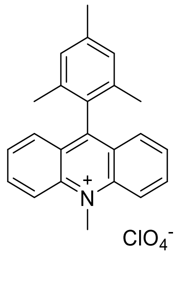
Eosin Y



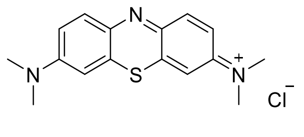
Eosin B



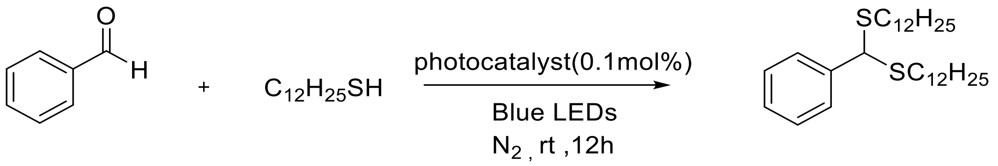
Rose Bengal



Acr-Mes$^+$ ClO_4^-



Methylene blue



Entry	Photocatalyst	Yield
Entry 1	Eosin Y	99%
Entry 2	Eosin B	91%
Entry 3	Methylene blue	72%
Entry 4	Acr-Mes$^+$$ClO_4^-$	63%
Entry 5	Rose Bengal	50%

(一) 首先，使用 0.1mol% Eosin Y 為光催化劑，以 1 mmol 苯甲醛和 2.2 mmol 正十二硫醇為起始物，在氮氣下以藍光照射 12 小時，得到產率 99%（Entry 1）。嘗試 Eosin B 得到的產率也有 91%（Entry 2），再利用亞甲藍、9-三甲苯基-10-甲基吖啶高氯酸鹽及孟加拉玫瑰紅作為光催化劑，其產率皆無 Eosin Y 及 Eosin B 佳（Entry 3-5）。

(二) 最後以 Eosin Y 的 99%產率為最佳條件，確定完光催化劑的種類後，我們透過調整光催化劑的量來測試反應的產率。

二、探討光催化劑添加量對產率之影響

Entry	Photocatalyst	Yield
Entry 1	Eosin Y(0.05mol%)	62%
Entry 2	Eosin Y(0.1mol%)	99%
Entry 3	Eosin Y(0.5mol%)	67%
Entry 4	Eosin Y(1.0mol%)	58%

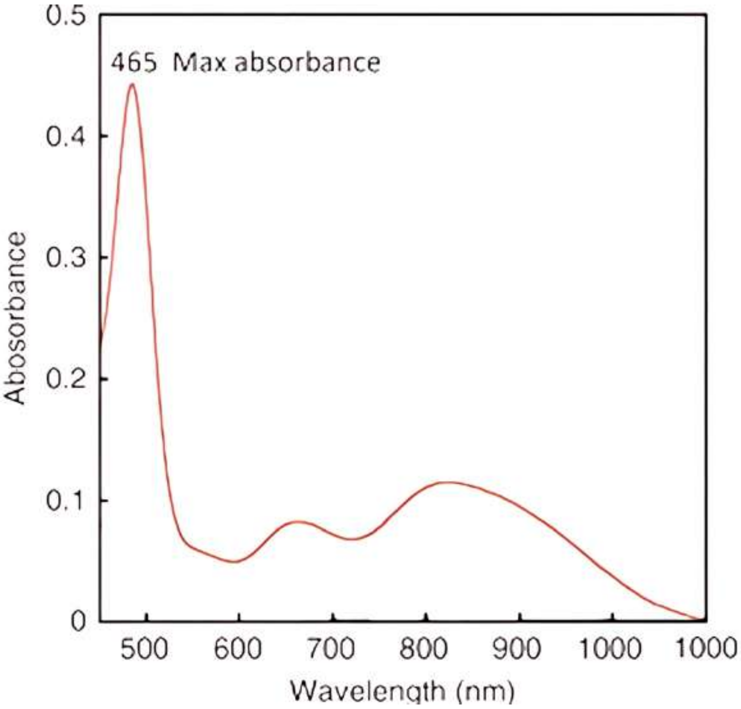
由上述結果得知，以藍光 LED 燈照射下，以 0.1 mol%的曙紅 Y 當催化劑，於室溫且充滿氮氣的環境反應 12 小時做為最佳條件，並進行後續的反應探討。

三、探討不同光波段對光催化效果之影響

我們試想若不用藍光 LED 作為光源，而改用其他光源照射看看是否對反應有更好的影響，於是利用晴天的時間，於頂樓陽台架設反應裝置，並和其他光源(綠光、藍光、白光)的燈板做產率的比較。

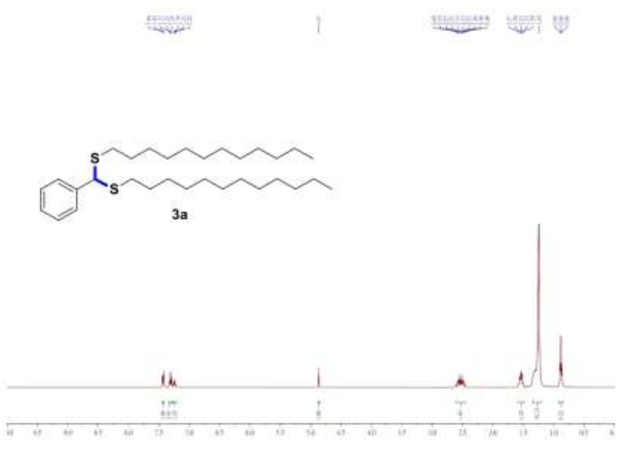
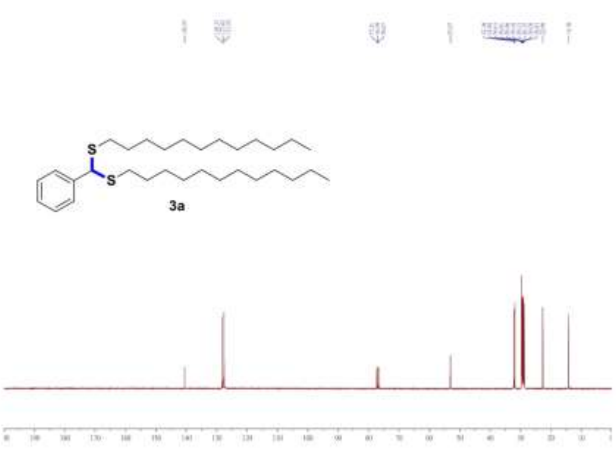
	藍光	綠光	白光	太陽光
Yield	99%	78%	75%	60%

其中以藍光 99%為最佳產率，於是我們進一步透過 UV-VIS（紫外可見光譜儀），用反應一半時間（6hr）的粗產物測試吸收度（如下圖）。發現在藍光波段（465nm）有相對高的吸收度，代表此反應的關鍵步驟之反應機構牽涉藍光波長的吸收。



圖譜來自實驗室紫外可見光譜儀

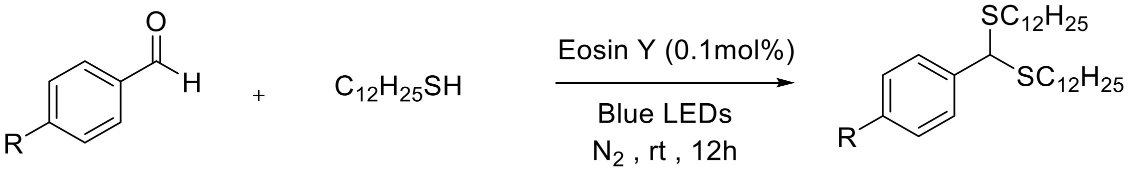
（未呈現圖譜前半段，因為是溶劑吸收）

氫譜(1H)	碳譜(13C)
	

圖譜來自實驗室核磁共振光譜儀

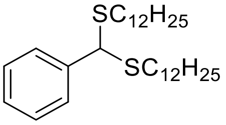
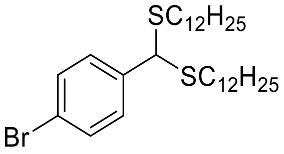
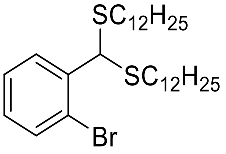
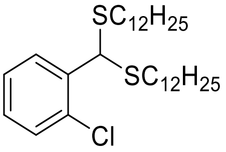
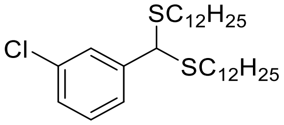
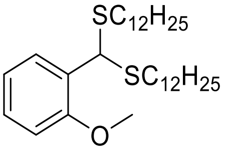
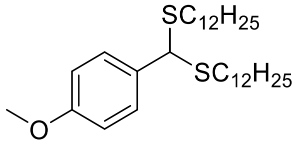
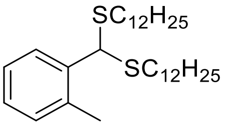
四、官能基容忍度測試

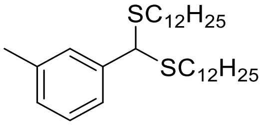
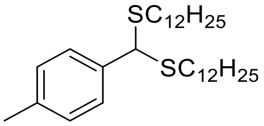
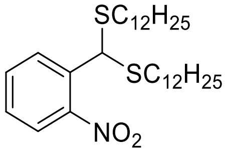
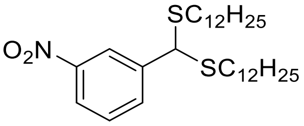
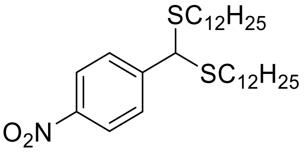
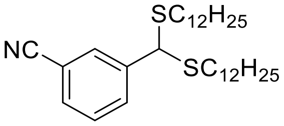
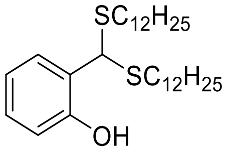
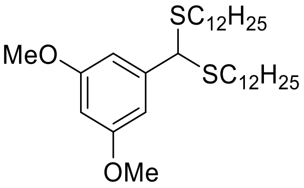
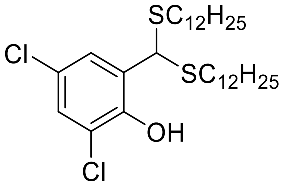
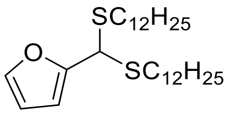
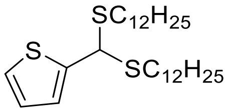
（一）針對苯甲醛做官能基試驗

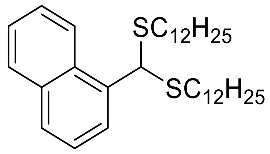
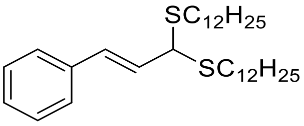


1 (1mmol)　　　2 (2.2mmol)　　　3

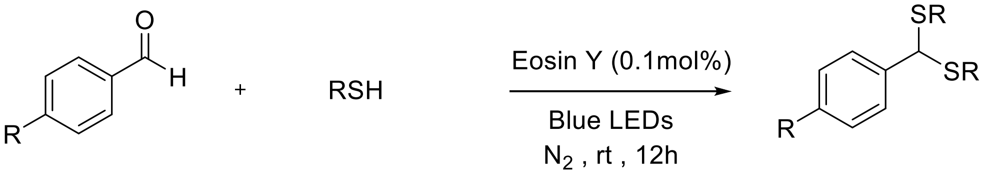
表一

組別		藍光	綠光	白光	太陽光
3a		99%	78%	75%	60%
3b		85%	70%	65%	40%
3c		85%	74%	68%	42%
3d		80%	70%	64%	42%
3e		80%	72%	66%	40%
3f		95%	80%	64%	47%
3g		95%	82%	64%	44%
3h		99%	85%	67%	45%

3i		75%	68%	64%	45%
3j		90%	75%	70%	54%
3k		80%	70%	70%	48%
3l		71%	62%	63%	44%
3m		52%	44%	51%	24%
3n		70%	52%	50%	20%
3o		99%	80%	62%	55%
3p		95%	80%	80%	50%
3q		70%	60%	62%	40%
3r		77%	60%	55%	42%
3t		98%	80%	64%	50%

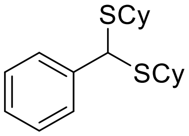
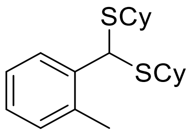
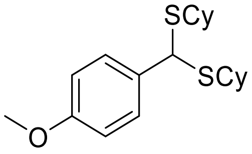
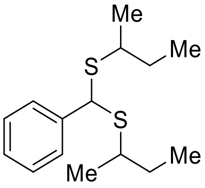
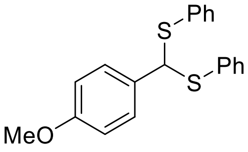
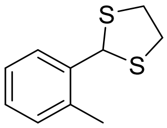
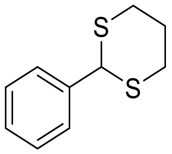
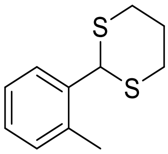
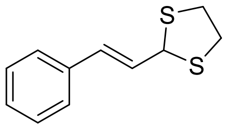
3u		99%	80%	72%	63%
3v		70%	46%	42%	19%

（二）針對硫醇做官能基試驗。

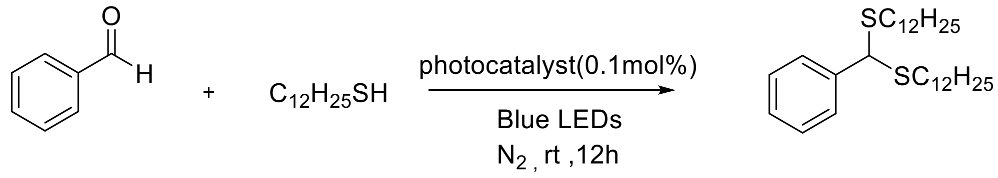


1mmol 2.2mmol

表二

產物	產率	產物	產率
	99%		99%
	99%		99%
	28%		75%
	40%		60%
	37%		

五、克級反應（Gram Scale Reaction）

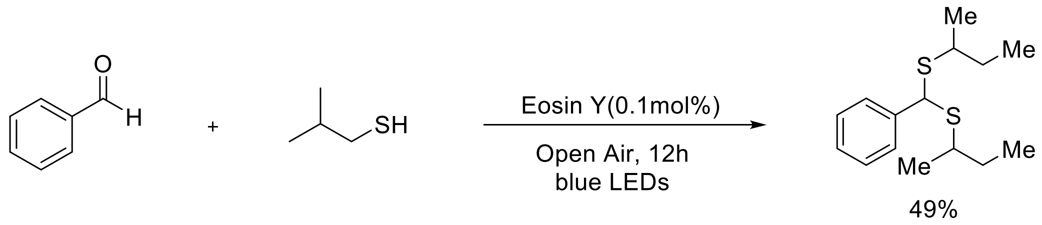


0.1mol　　0.22mol　　99%

我們試著放大藥品的用量，同樣以 Eosin Y 作為光催化劑，用原先劑量的一百倍（10.6g）的苯甲醛來進行反應，劑量比例維持一樣。得到了 99%的產率，代表此反應在劑量放大後依然維持著很高的產率，故往後若能應用於合成產業，應有較高的普及性。

六、控制組實驗

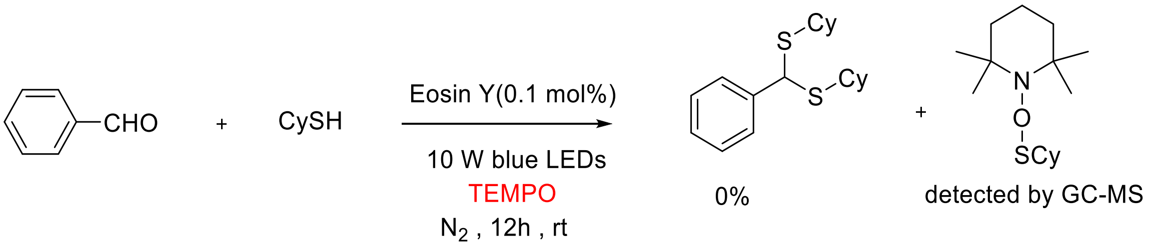
（一）控制氣體環境（在純氧、空氣下反應）



結果此反應在空氣下有不好的產率（49%），在純氧下則無法反應，而純氮仍是最好的反應環境。推測氧氣可能干擾此反應的進行，此結果應與反應機構相關。

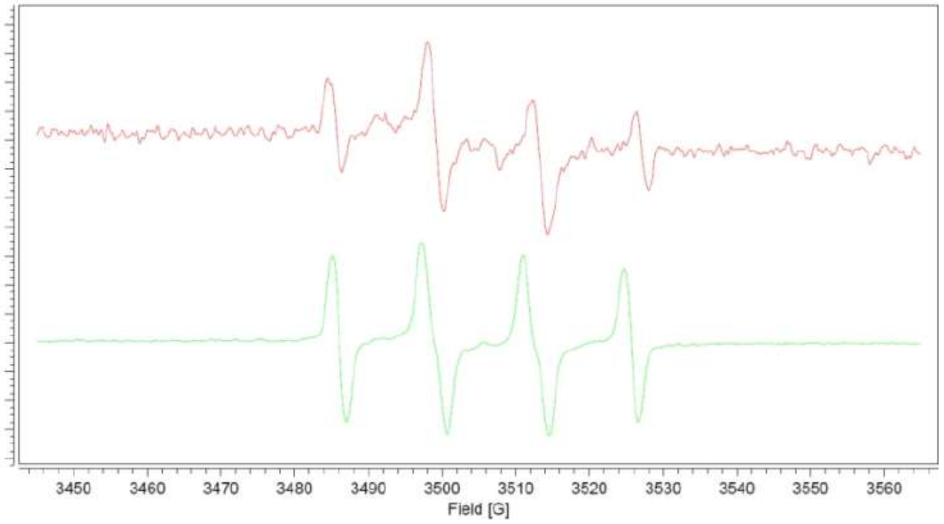
（二）利用 TEMPO 自由基捕捉劑抓取自由基

為了近一步證明此反應可能通過自由基反應來達成，故在反應條件下加入 TEMPO，TEMPO 是一種氮氧自由基，會和反應中的自由基快速結合因此可以抑制自由基反應的發生。



反應至六小時（即一半的總反應時間），取出粗產物，透過氣相層析串聯質譜儀偵測到硫醇和 TEMPO 的結合體，證實反應過程中硫醇上有自由基存在。

（三）EPR 分析證實自由基途徑

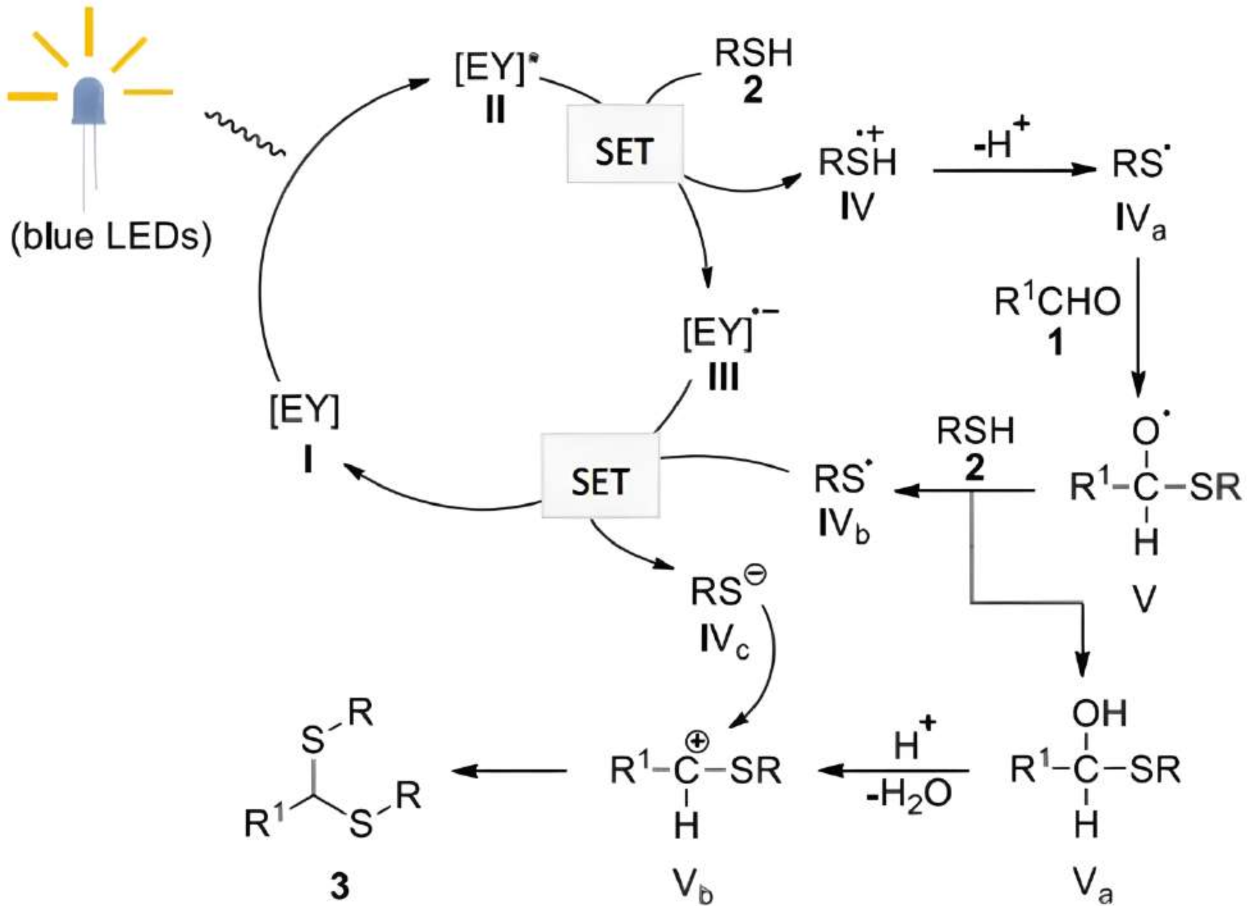


圖譜來自實驗室電子順磁共振儀

紅色線為（b＋TEMPO），綠色線為（a＋b＋TEMPO）。

實驗結果顯示添加（硫醇、TEMPO）和添加（硫醇、苯甲醛、TEMPO）在電子順磁共振儀中的峰值相同，可推知自由基應在硫醇上。

七、推測反應機構



圖片由作者根據參考資料繪圖

（一）我們參考 Wangelin 教授於 2016 年發表的文章中關於有機光氧化還原在芳香基取代上之反應機構探討。結合實驗結果，我們推測可能的反應機構如圖所示。

（二）步驟詳述如下：

1. 曙紅 Y（I）透過 LED 照射，形成激發態（II），和硫醇進行單電子轉移，形成自由基陽離子（IV）。
2. 硫自由基（IV_a）與 醛類化合物（1）形成自由基中間體（V），硫醇（2）再與此中間體反應，產生單硫縮醛（V_a）以及硫自由基（IV_b）。
3. 接著硫自由基與光催化劑 （III）透過單電子轉移形成硫碳陰離子（IV_c）。
4. 最後硫碳陰離子與碳陽離子化合物（V_b）反應可得二硫縮醛產物（3）。

伍、討論

一、方法學探討

(一) 首先，我們透過實驗篩選光催化劑，實驗結果顯示曙紅 Y 為此反應最好的光催化劑。推測原因為：曙紅 Y 的結構允許其在 465nm 處有顯著吸收且曙紅 Y 具有能差大過硫醇電子親和力的振動弛愈。

(二) 針對此催化劑（曙紅 Y）作劑量上的控制，實驗結果顯示 0.1mol%是最佳條件，並非劑量越大催化效果越佳。推測原因為：此反應過程中催化劑會和反應物產生中間體，過多的催化劑可能增加中間體之間的競爭，使部分中間體無法順利參與反應，使產率反而降低。

(三) 實驗結果顯示在相同起始物的條件下，比較不同波段光源的催化效果，以藍光為最佳，在官能基容忍度試驗中也大致呈現藍光 > 綠光 > 白光 > 太陽光的趨勢。我們透過 UV-VIS 紫外可見光譜儀之吸收峰值證實藍光為反應的最佳波段。推測原因為：關鍵步驟之反應機構涉及藍光波長的吸收。

(四) 替換起始物比較不同官能基的產率變化，大致上都有不錯的產率，但替換官能基、替換官能基的位置，仍可觀察到產率有些微的差異。

1. 替換醛類的官能基－可以觀察出推電子基團（-Me、-OMe、-OH）對於此反應良好都有 90%以上的產率，而相對的（-CN、-NO_2、-Br、-Cl）拉電子基團的產率就有些微的下降，但都有約 80%左右的產率。推測原因為：因苯環上的推電子基可以協助穩定碳陽離子中間物，降低反應活化能，增加產率。

　（1） 表一第 h、i、j 組：

　　烷基的碳氫鍵σ電子可以和苯環構成σ-π超共軛體系，能作為推電子基。

　（2） 表一第 f、g、o、p 組：

　　氧具有未成對電子可形成 p-π共軛體系，雖然和誘導效應效果相反但較顯著，因此共軛的π電子能提供給苯環，故為推電子基。

　（3）表一第 k、l、m、n 組：

　　硝基和氰基因共振而降低苯環電子密度，造成低產率。

（4）表一第 b、c、d、e、q 組：

鹵素與氧的情形相似，但因鹵素的半徑太大，誘導效應大於共軛效應，因此為拉電子基，導致較低的產率，而接兩個鹵素時產率更低。

（5）表一第 t 組：

萘的 1 號位之電子密度較苯高，造成較高的產率。

2. 改變推電子基在醛類的芳香環上之位置－透過觀察實驗結果發現基團在 2 號和 4 號位有較高的產率，其中 2 號位的反應性又更佳，而 3 號位的反應性則在三者中最低。比較表一 h、i、j 組之產率，推測原因為：

（1） 在 2 號位（鄰位）和 4 號位（對位）的推電子基能提供給芳香環更大的電子密度，使苯環的π電子雲密度增加。

（2） 因距離較近，超共軛效應明顯，相較於 4 號位（對位），2 號位（鄰位）上的推電子基能提供更高的電子密度。

（3） 氧的推電子基於鄰位時可以穩定碳陽離子，產率較高。

3. 改變硫醇的官能基－實驗結果顯示直鏈的硫醇比有芳香性或二硫醇的反應性佳，推測原因為：

（1） 因為苯環的反鍵結軌域能造成 SOMO 的能量降低，穩定自由基，造成較低的產率。

（2） 二硫醇的反應機理中，環張力影響了自由基與碳陽離子反應時軌域的重疊角度，降低了活化複合體的穩定性，增加反應的活化能，使產率降低。

二、控制組實驗

（一） 為了證實此反應為自由基路徑，我們利用 TEMPO 自由基捕捉劑來捕捉硫醇上的自由基，發現可以在 GC-MS 上看到 TEMPO 和硫醇結合體的分子量，證實此反應為自由基途徑。

（二） 利用 EPR 電子順磁共振儀，一組為添加硫醇和 TEMPO，另一組則添加醛、硫醇和 TEMPO，發現兩組在相同的磁場有一樣的峰值，推測此反應機構是透過硫醇的自由基來反應。·

（三） 我們嘗試改變反應氣體環境，在空氣下和純氧下進行反應，其產率分別為 49% 和 0%，推測是因為氧自由基容易與此反應產生的自由基結合，干擾了此反應，因此在氦氣下環境的產率明顯優於空氣和純氧環境。

陸、結論

一、我們成功在無溶劑條件下透過可見光催化進行硫醇的縮醛化，並透過方法學探討發現最佳化條件為：以 0.1mol% Eosin Y 當作光催化劑，在氦氣環境以藍光照射反應 12 小時。

二、我們透過實驗測試此方法之官能基容忍度，發現多種醛，包括含有芳香環、雜環、α,β-不飽和芳香環的醛類，都能有良好的產率。替換不同硫醇也發現除了芳香性和不飽和硫醇外，都有相當可觀的產率。可知此光催化系統提供了官能基容忍度高的雙硫縮醛合成方法，也許能拓展其應用性。

三、透過控制組實驗推測硫醇縮醛化之反應機構，證實此反應為自由基途徑。

四、符合當代綠色化學概念，本研究透過可見光催化方法，提供一個操作簡易、不需溶劑、低汙染、低成本、催化劑需求量低、官能基耐受性高的合成方法，期許未來能在有機合成領域中擴展應用，降低化學產業對環境的污染。

柒、 參考文獻資料

1. Arie, G.; Anna, E.; Olga, V.; Hana, B.; Sharon, D.; Guy, C.; Eyal, M.; Amnon, H.; Erol, C.; Shlomo, S. J. Cell. Mol. Med. 2012, 16, 593-603. 2. Sheri, M.; Sk,J.; Mangalampalli, *R. New J. Chem.* ***2014,*** *38, 3770-3776.*
2. Sampak, S.; Jonathan, K.; Tanmay, M.; Zhao, C.-G. Org. Lett. 2007, 9, 2745-2748.
3. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Amani, K. Synthesis 2002, 2002, 0059. 5. Bapurao, B. S.; Braja, G. H.; Vandana, S. P.; Rajesh, G. G.; Mohan, *M. B. Chem. Commun.* ***2004,*** *74, 2194-2195.*

4. Hatch, R. P.; Shringarpure, J.; Weinreb, S. M. J. *Org. Chem.* ***1978,*** *43, 4172.*

5. Kumar, V.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.* ***1983,*** *24, 1289.*

6. Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Kimura, T.; Yoshida, T. J. *Org. Chem.* ***1986,*** *51, 1427.*

7. Kumar, P.; Reddy, R. S.; Singh, A. P.; Pandey, *B. Synthesis* ***1993,*** *1993, 67.*

8. Patney, H. K.; Margan, S. *Tetrahedron Lett.* ***1996,*** *37, 4621.*

9. Muthusamy, S.; Babu, S. A.; Gunanathan, C. *Tetrahedron Lett.* ***2001,*** *42, 359.*

10. Kamal, A.; Chouhan, G. *Tetrahedron Lett.* ***2002,*** *43, 1347.*

11. Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Amani, K. Synthesis 2002, 1, 59-62. 14. Bez, G.; Gogoi, D. *Tetrahedron Lett.* ***2006,*** *47, 5155.*

12. Hari, D. P.; König, *B. Org. Lett.* ***2011,*** *13, 3852.*

13. Abhijit, P.; Debnath, C.; Rajkamal.; Tanmoy, H.; Srirupa, B.; Somnath, Y. *Tetrahedron Lett.* ***2015,*** *56, 2496-2499.*

14. Shubhanjan, M.; Monoranjan, G.; Subhajit, M.; Alakananda, *H. J. Org. Chem.* ***2015,*** *80, 8275-8281.*

15. Shekaraiah, D.; Masood, A. R.; Bhahwal, A. S. *Tetrahedron Lett.* ***2016,*** *57, 3294-3297.*

16. Yang, D.-S.; Huang, B.; Wei, W.; Li, J.; Lin, G.; Liu, Y.-R.; Ding, J.- H.; Sun, P.-F.; Wang, H. *Green Chem.* ***2016,*** *18, 5630-5634.*

17. Meng, C. Q.; Somers, P. K.; Hoong, L. K.; Zheng, X. S.; Ye, Z.; Worsencroft, K. J.; Simpson, J. E.; Hotema, M. R.; Weingarten, M. D.; MacDonald, M. L.; Hill, R. R.; Marino, E. M.; Suen, K.-L.; Luchoomun, J.; Kunsch, C.; Landers, L. K.; Stefanopoulos, D.; 80 Howard, R. B.; Sundell, C. L.; Saxena, U.; Wasserman, M. A.; Sikorski, J. A. J. *Med. Chem.* ***2004,*** *47, 6420*

18. Bharathi, C.; Prabahar, K. J.; Prasad, C. S.; Srinivasa Rao, M.; Trinadhachary, G. N.; Handa, V. K.; Dandala, R.; Naidu, A. *Die Pharmazie* ***2008,*** *63, 14*

19. De Martino, G.; Edler, M. C.; La Regina, G.; Coluccia, A.; Barbera, M. C.; Barrow, D.; Nicholson, R. I.; Chiosis, G.; Brancale, A.; Hamel, E.; Artico, M.; Silvestri, *R. J. Med. Chem.* ***2006,*** *49, 947*

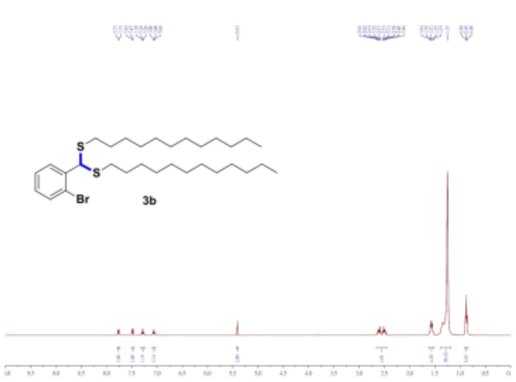
20. Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. J. *Org. Chem.* ***2009,*** *74, 6802*

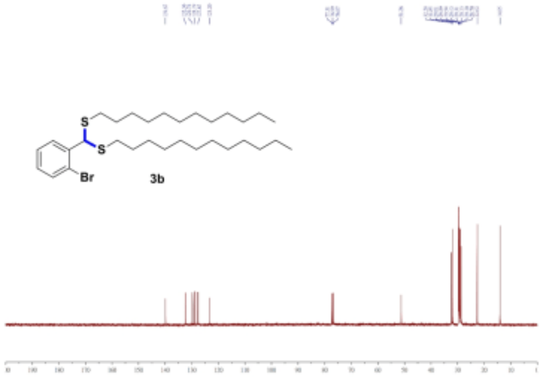
21. Hutton, J.; Jones, A. D.; Lee, S. A.; Martin, D. M. G.; Meyrick, B. R.; Patel, I.; Peardon, R. F.; Powell, L. *Org. Process Res. Dev.* ***1997,*** *1, 61*

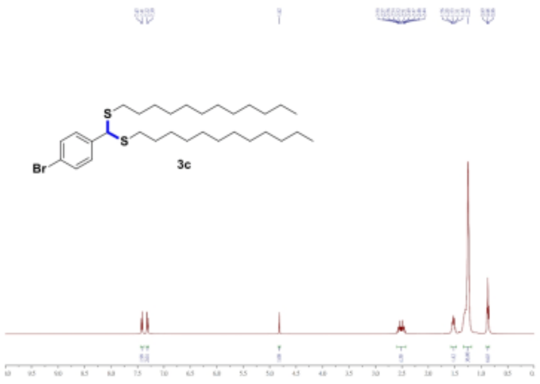
22. Kaldor, S. W.; Kalish, V. J.; Davies, J. F.; Shetty, B. V.; Fritz, J. E.; Appelt, K.; Burgess, J. A.; Campanale, K. M.; Chirgadze, N. Y.; Clawson, D. K.; Dressman, B. A.; Hatch, S. D.; Khalil, D. A.; Kosa, M. B.; Lubbehusen, P. P.; Muesing, M. A.; Patick, A. K.; Reich, S. H.; Su, K. S.; Tatlock, J. H. J. *Med. Chem.* ***1997,*** *40, 3979*

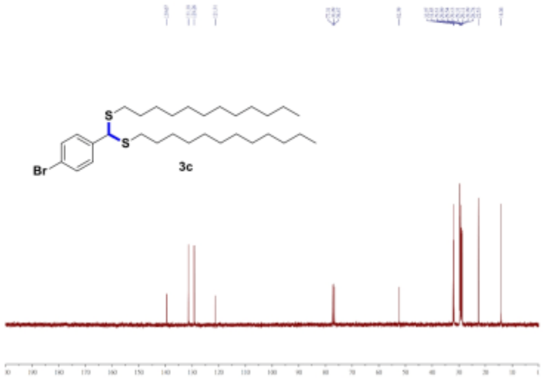
捌、 附錄（氫碳圖譜）

圖譜均來自實驗室核磁共振光譜儀

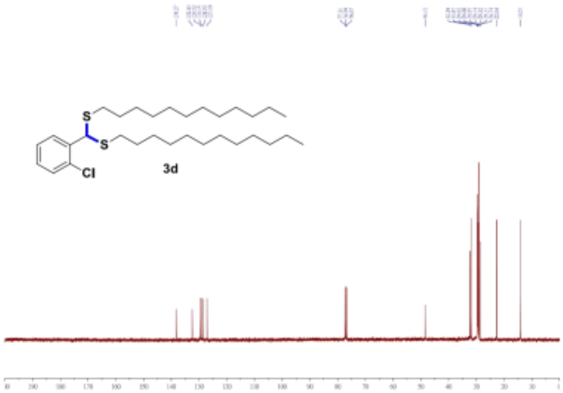






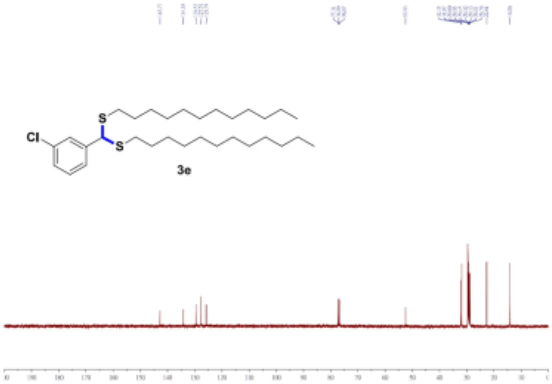


3d

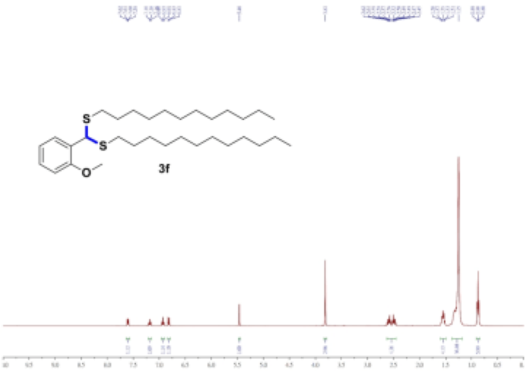


3d

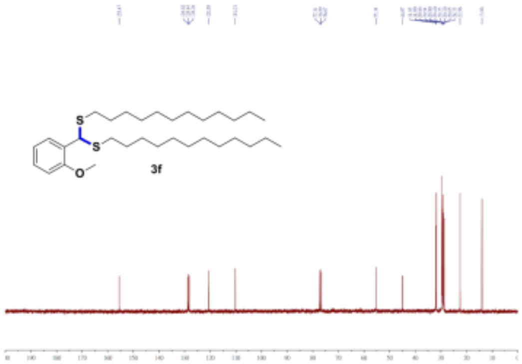
3e



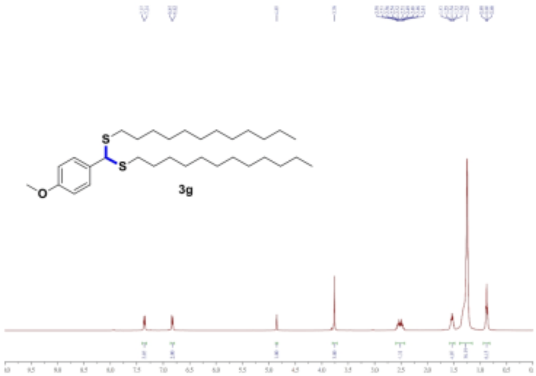
3e



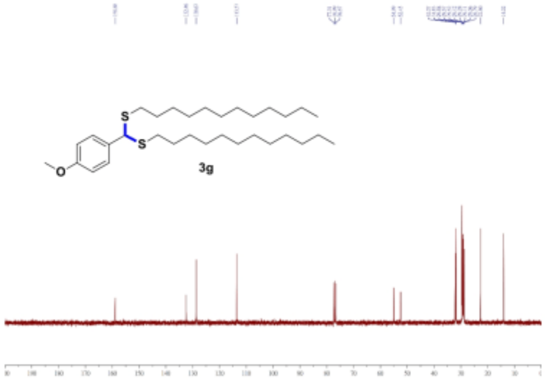
3f



3f

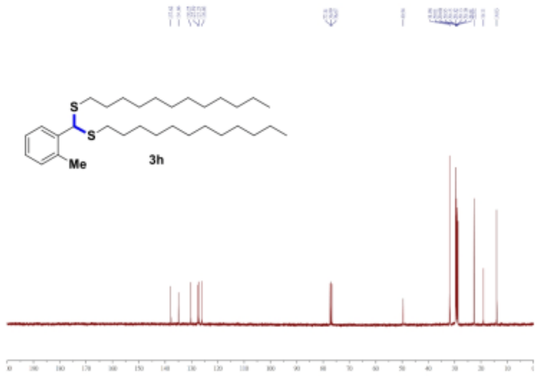


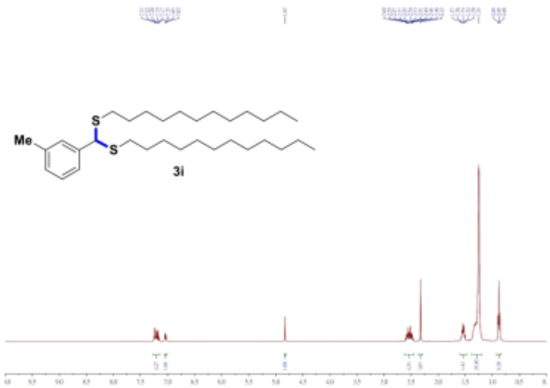
3g

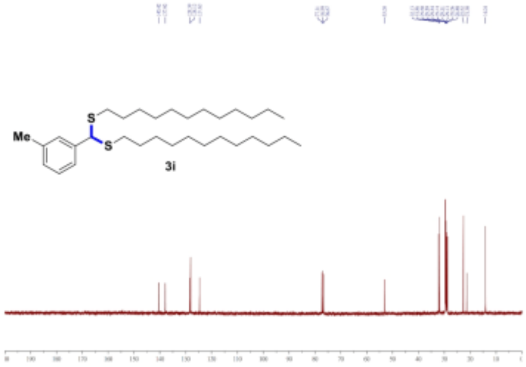


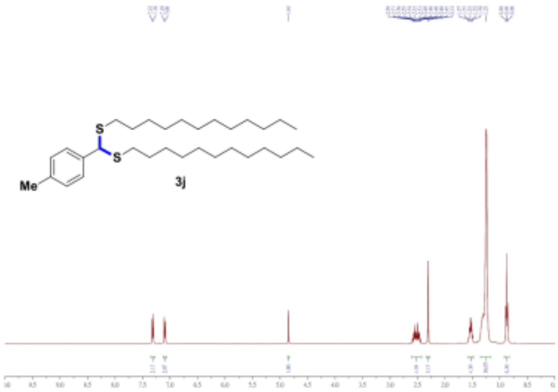
3g

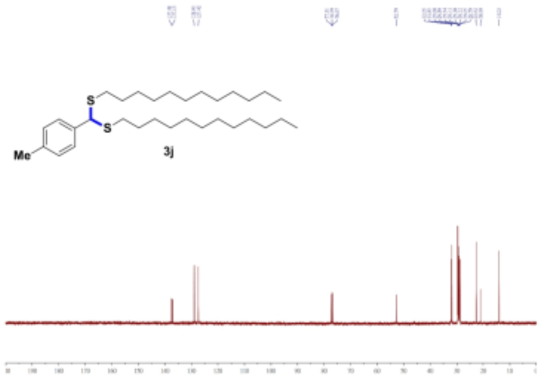
S
S
Me
3h

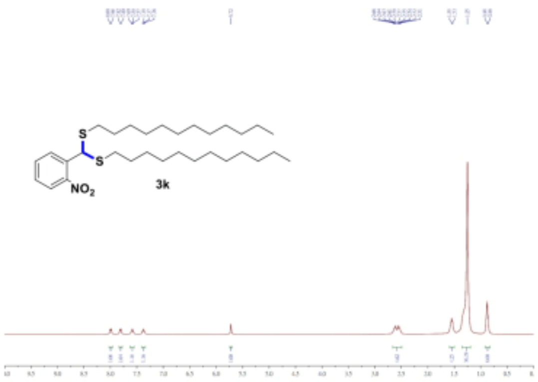

S
S
Me
3h

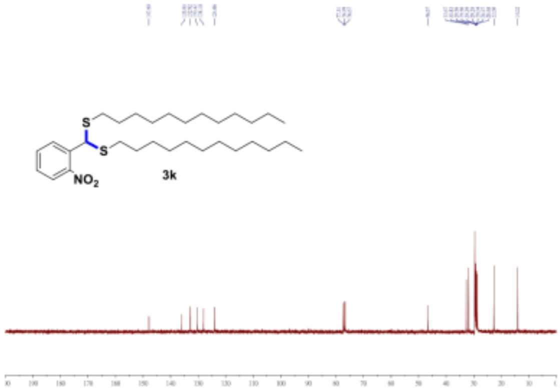

Me
S
S
3i

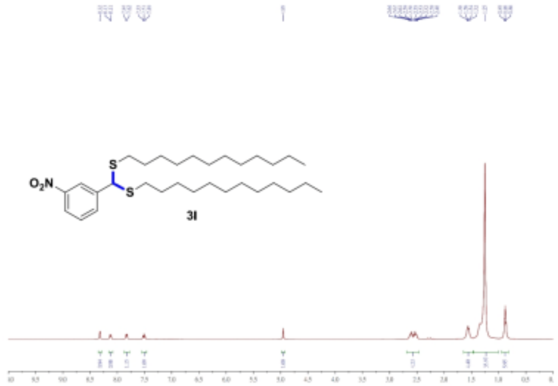

Me
S
S
3i

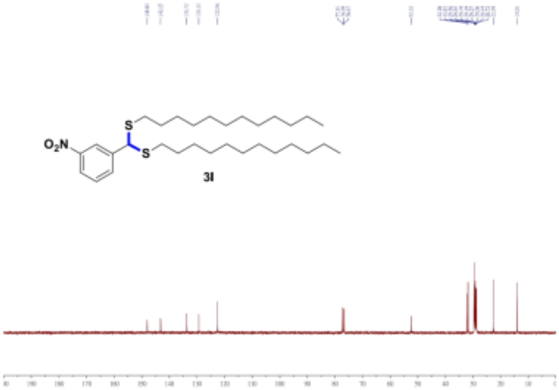

S
S
Me
3j


S
S
Me
3j

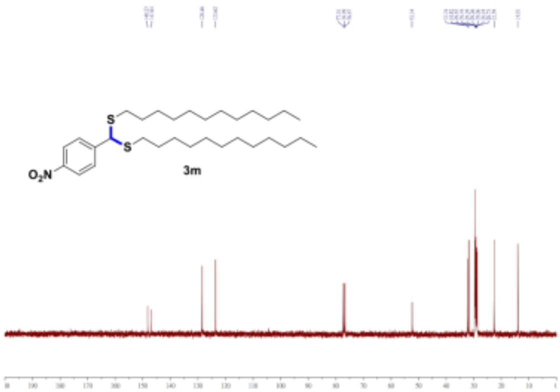

S
S
NO_2
3k

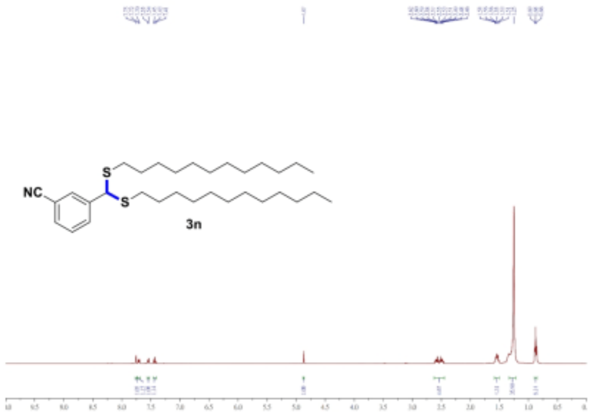

S
S
NO_2
3k

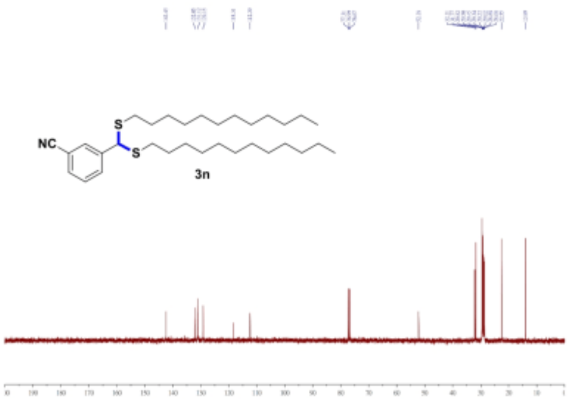

O2N
S
S
3l

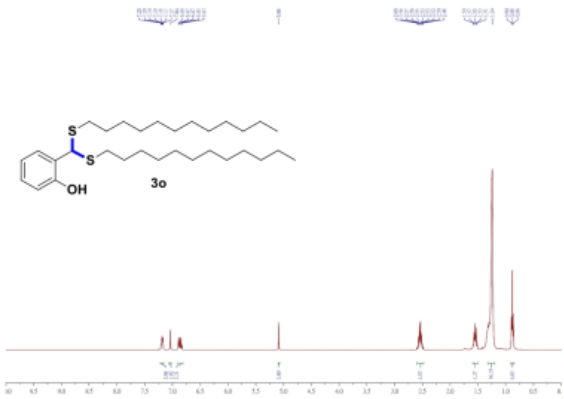

O2N
S
S
3l

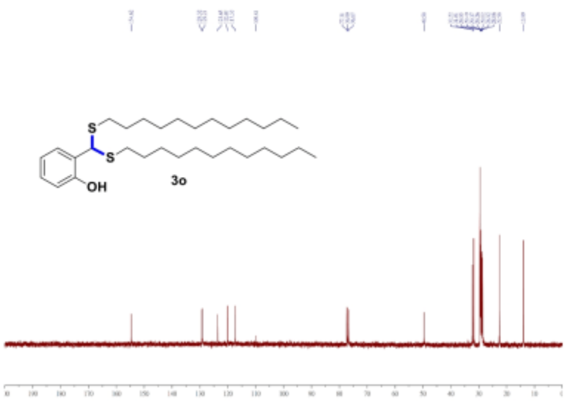
S
S
O2N
3m

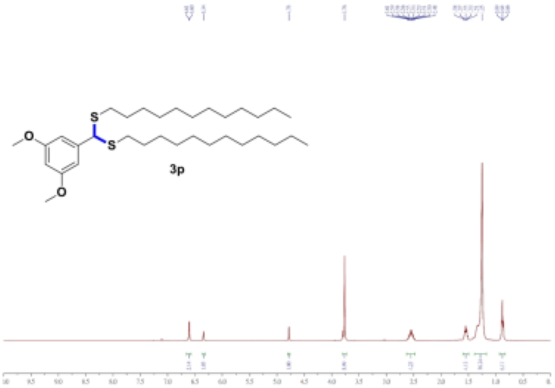

S
S
O2N
3m

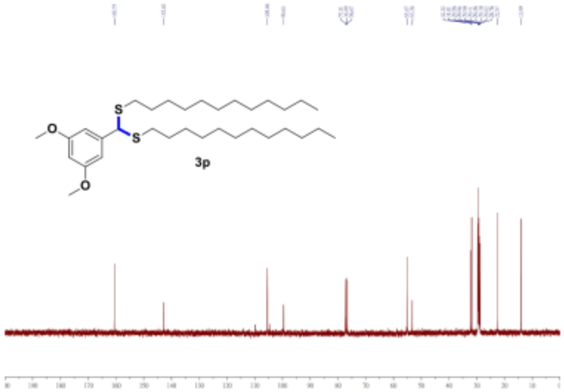

NC
S
S
3n


NC
S
S
3n

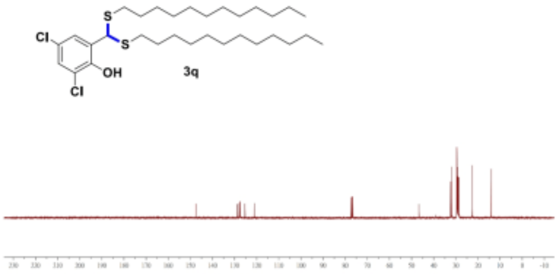

S
S
OH
3o


S
S
OH
3o

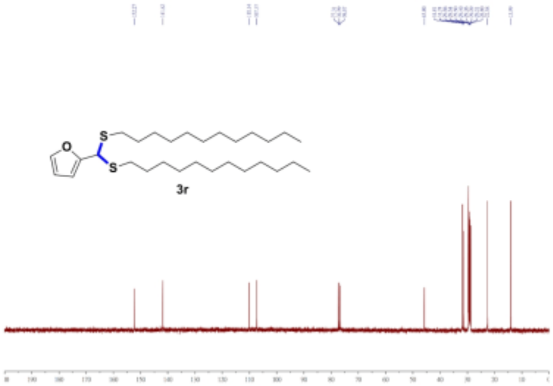

3p

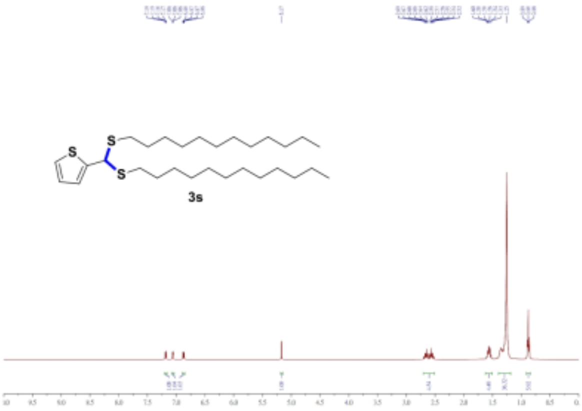

3p

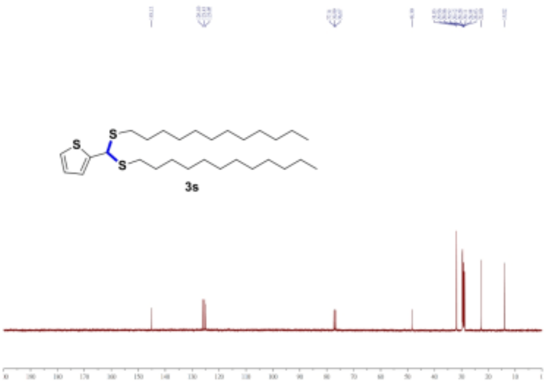
3q

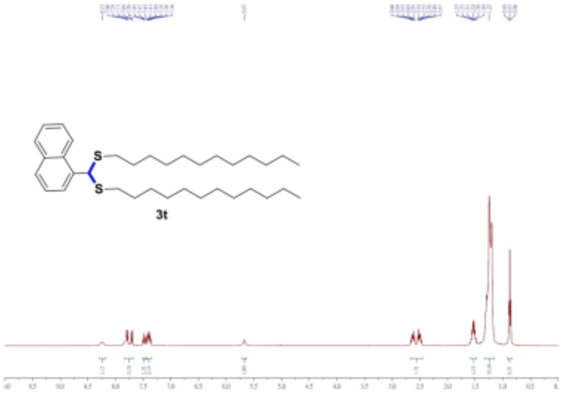

3q

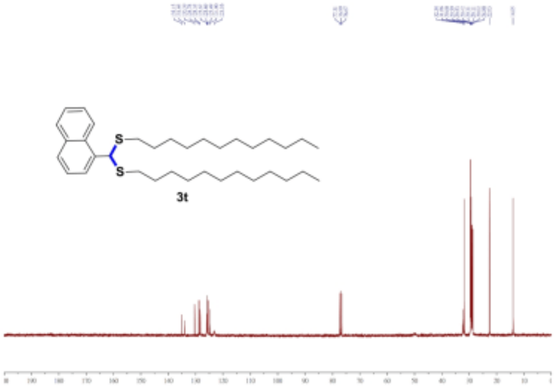
3r

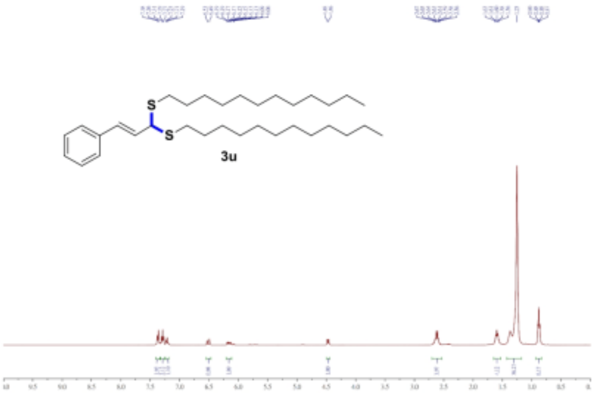

3r

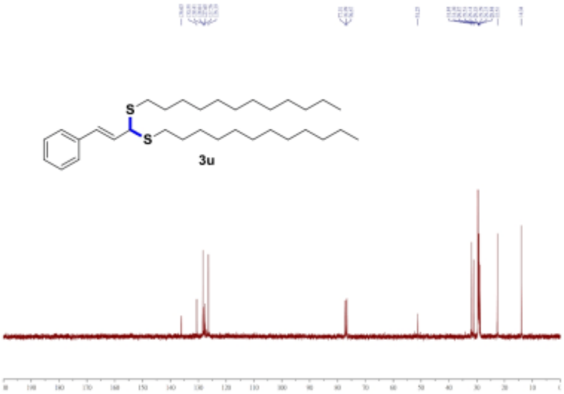

3s

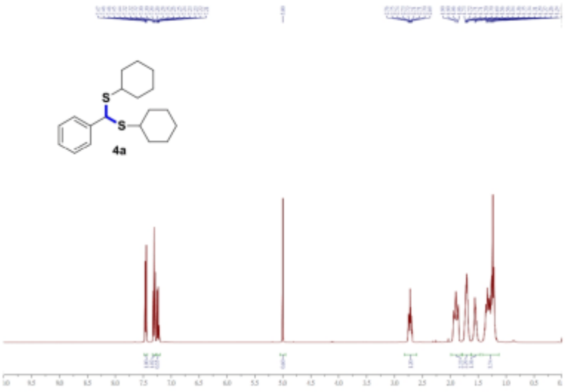

3s

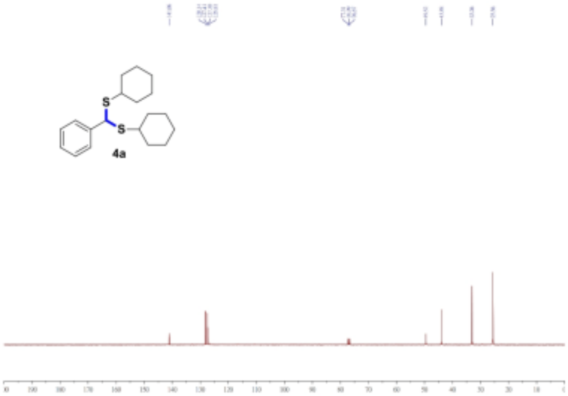

S
S
3t

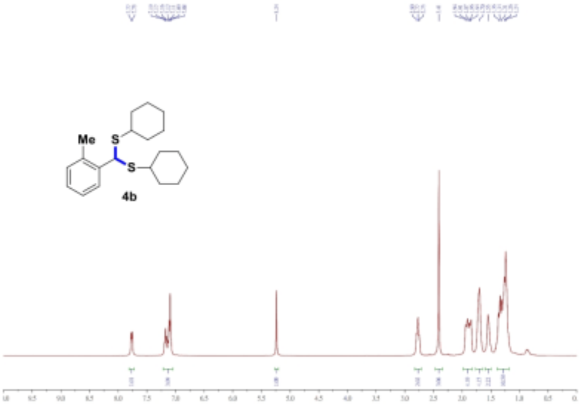

S
S
3t

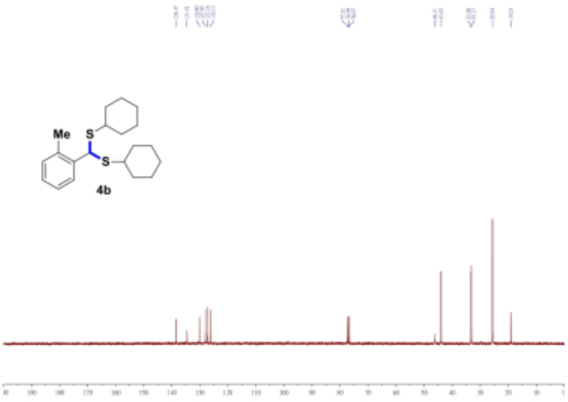

S
S
3u

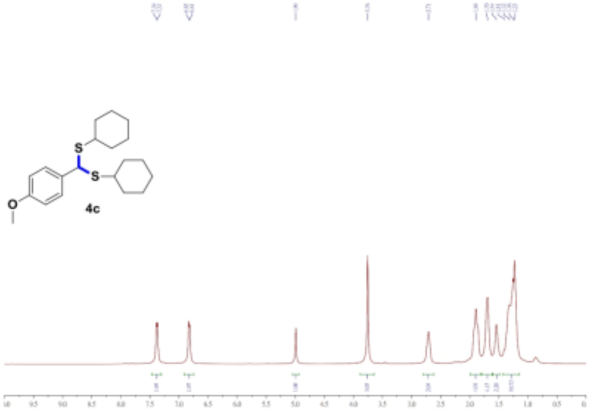

S
S
3u

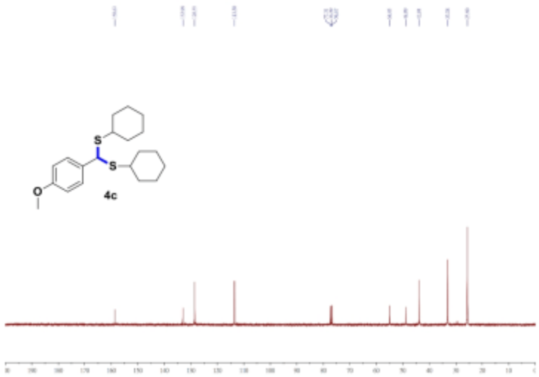

S
S
4a

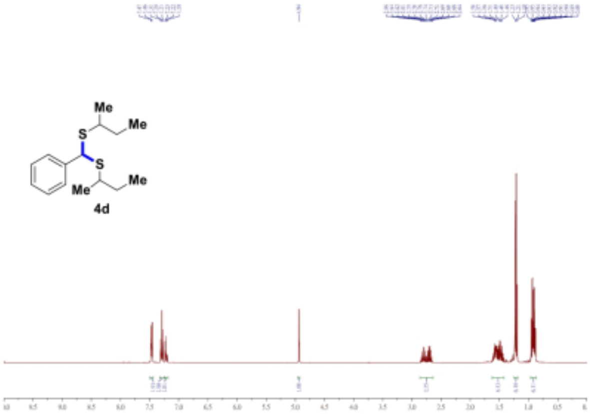

S
S
4a

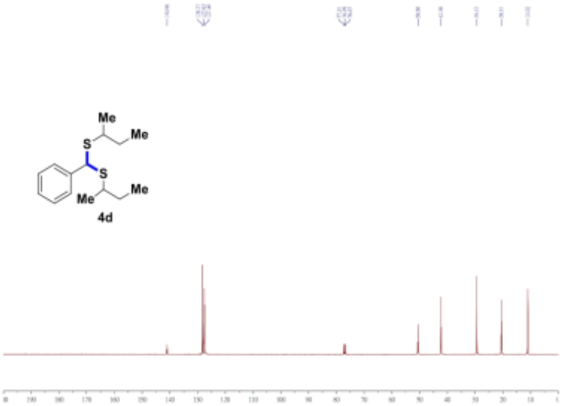

Me
S
S
4b

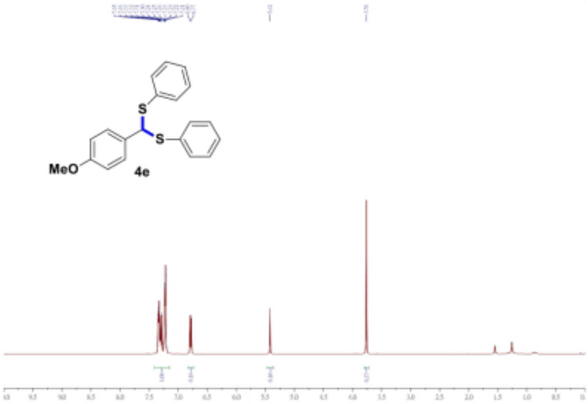

Me
S
S
4b

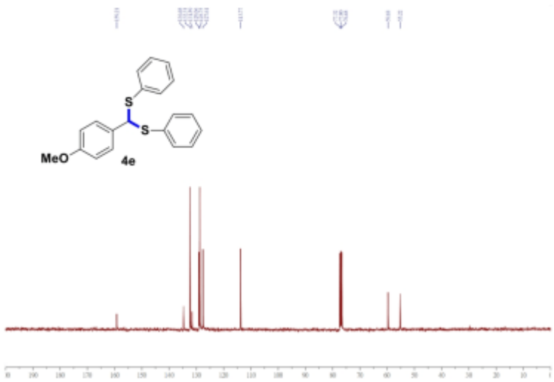

4c

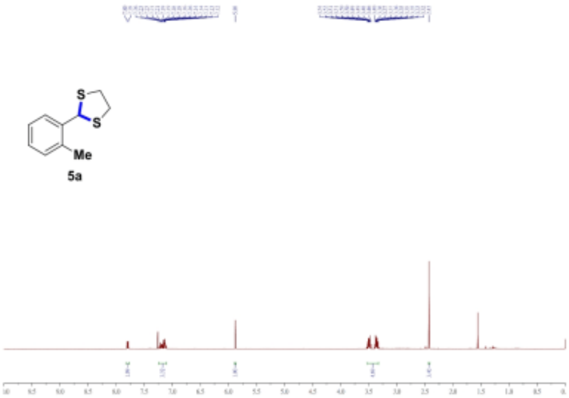

4c

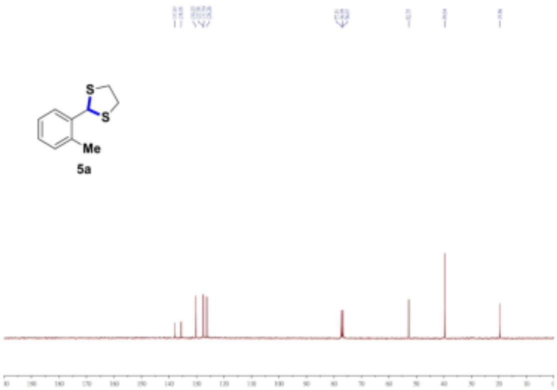

Me
Me
Me
Me
4d

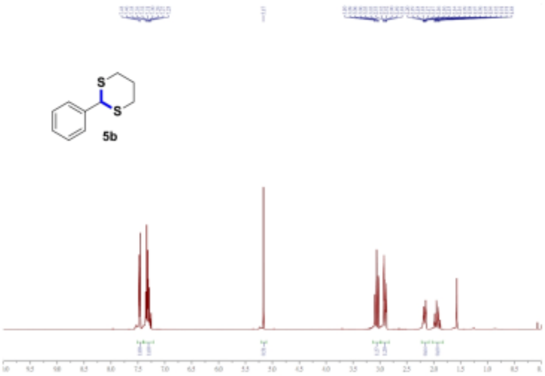

Me
Me
Me
Me
4d

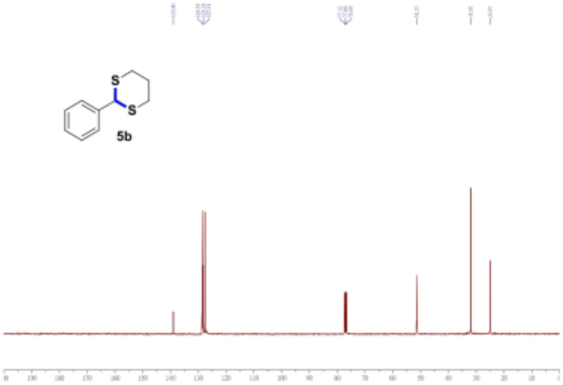

MeO
4e

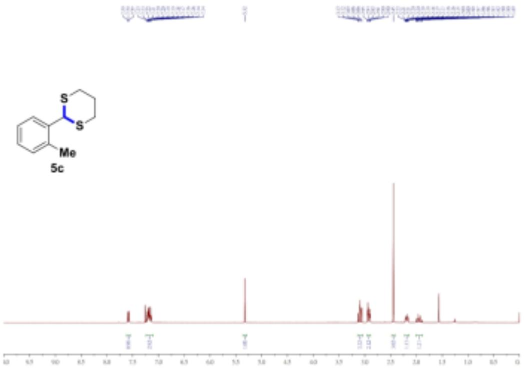

MeO
4e

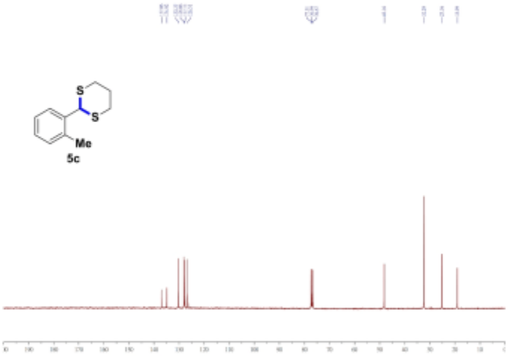

Me
5a

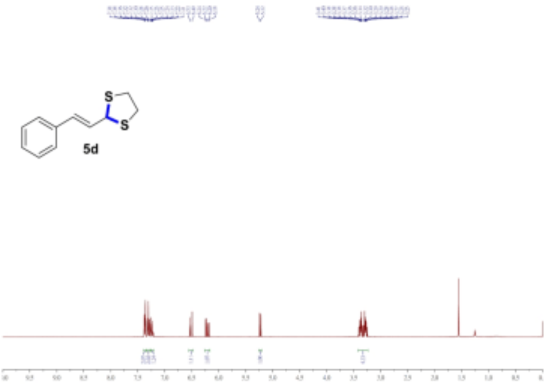

Me
5a

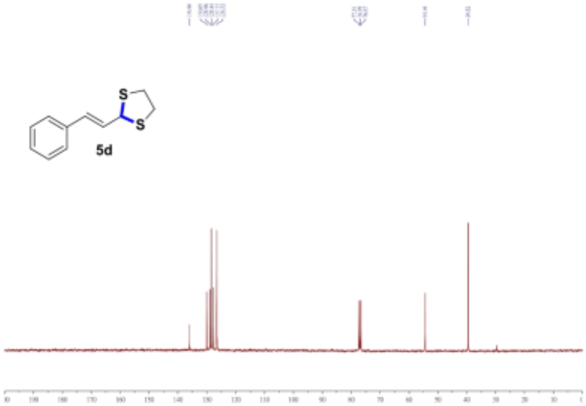

5b


5b


Me
5c


Me
5c


5d


5d

【評語】050203

此一研究工作完整豐富,所欲研究的反應的構想和設計及結果雖然和作品中提到的實驗室學姊以 PhSH 為試劑得到的結果是相似的，但是以合成方法學的開發而言，若是硫醇僅展示以 PhSH 得到的結果，此一合成方法學的完整性和 Scope 是不足的。作者此一作品完整的展示其以烷基硫醇 (RSH)的完整結果，是此類合成方法學開發的完整呈現。以下有幾點建議:

1) 在進行光催化反應前，應先量測各光催化劑的 UV-vis，以及光源光譜，兩者需要有一定程度的重疊，才是適合的光源與光催化劑組合，可以加速催化劑優選速度。 2)產物光譜的收集可以更完整，若是已知的化合物雖可以僅附上產物的 1H-NMR 和 13C-NMR 光譜，但須標示報導此化合物的文獻在參考文獻中。3)可以藉由量測起始物、產物、光催化劑、光催化劑自由基陰離子等分子的各別吸光光譜來分析反應混合物的吸光光譜。

作品簡報

硫下光的成醛—

發光二極體促進二硫縮醛合成之研究

壹、摘要

在本研究中，我們嘗試**利用發光二極體誘導曙紅Y催化醛類和硫醇進行硫縮醛化反應**，生成二硫縮醛，並透過方法學實驗找出最佳化條件。透過替換不同的起始物，我們發現此系統可容忍多樣化的官能基，不論是推拉電子或雜環類分子，都能得到不錯的產率。我們也透過控制組實驗進一步推測其反應途徑。此外，光催化是一個對環境友善的系統，僅需微量的光催化劑且不需溶劑，不僅低汙染也能節省成本。我們期許此種符合**「綠色化學」**的合成方法，未來能更廣泛的被運用在有機合成中，提供除了傳統過渡金屬催化外的新選擇。

貳、研究動機

「有機硫化物」在有機化合物中扮演相當重要的角色，其中**「二硫縮醛」化合物**被廣泛應用在藥物、螢光染劑，在有機合成領域可作為羰基的保護基，在許多天然物中也常看看見其結構。然而透過文獻查找，我們發現過去合成二硫縮醛的方法多**使用過渡金屬催化劑或路易士酸催化**，有價格昂貴、無法重複使用、對環境造成汙染等缺點，且大多有溶劑的參與，有違綠色化學之宗旨。而光催化在綠色合成方法中常被用來催化自由基反應，具有低成本、低污染等缺點，文獻中也有利用可見光催化醛類和醇類進行縮醛化的例子。因此我們**嘗試把醇類替換成硫醇**，把綠光擴增成藍光、綠光、白光、太陽光，探討**可見光系統**是否能有效促進硫縮醛化反應，開發乾淨的合成方法。

參、研究目的

- 利用方法學實驗探討最佳化條件
- 使用不同波段光源比較其光催化效果
- 替換不同起始物測試官能基容忍度
- 透過控制組實驗推測反應途徑
- 進行克級反應評估未來應用性

肆、研究設備與器材

一、設備與器材

- **處理設備**：真空抽氣機、精密天秤、手套箱、管柱層析裝置、迴旋減壓濃縮儀
- **反應設備**：LED照光反應器（綠光、藍光、白光）
- **鑑定設備**：電子順磁共振儀、核磁共振光譜儀、紫外可見光譜儀、高解析質譜儀、氣相層析串連質譜儀

二、藥品

- **光催化劑**：曙紅Y 、曙紅B 、亞甲藍 、9-均三甲苯基-10-甲基吖啶高氯酸鹽、酸性紅94
- **硫醇**：正十二硫醇、苯硫酚、2-丁硫醇、環己硫醇、環戊硫醇
- **醛**：苯甲醛、2-溴苯甲醛、4-溴苯甲醛、2-氯苯甲醛、4-氯苯甲醛、2-硝基苯甲醛、3-硝基苯甲醛、4-硝基苯甲醛、2-甲基苯甲醛、3-甲基苯甲醛、4-甲基苯甲醛、2-甲氧基苯甲醛、4-甲氧基苯甲醛、1-羥基苯甲醛 、3-氰基苯甲醛 3,5-二甲氧基苯甲醛 、2-羥基-3,5-二氯苯甲醛 、1-萘甲醛 、肉桂醛 、呋喃甲醛 、2-噻吩甲醛
- **其他**：正己烷、乙酸乙酯、矽膠粉、海砂、四甲基哌啶氧化物 （TEMPO）

伍、研究過程與方法

查找文獻 → 提出研究問題 → 操作實驗 → 分析實驗結果 → 提出結論與願景

準備步驟

1. 查找藥品基本性質
2. 取Schlenk tube放入磁石和固體反應物
3. 用幫浦抽至真空，裝上氮氣氣球
4. 加入液體反應物

合成步驟

1. 將Schlenk tube置於LED照光反應器下
2. 在氮氣、室溫條件下使其反應12小時

純化步驟

1. 將混合物以矽藻土過濾並減壓濃縮
2. 跑TLC確認反應情形
3. 進行管柱層析
4. 蒐集含有目標產物的溶液並迴濃

鑑定步驟

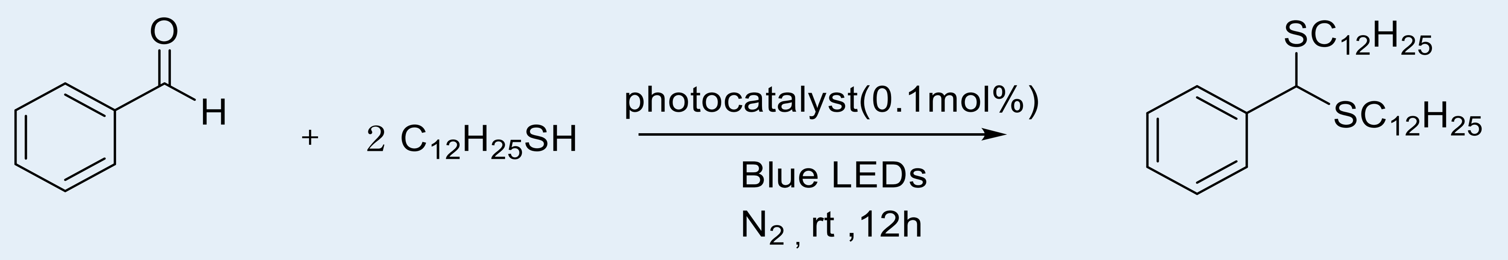
1. 取迴濃後的產物，溶於$CDCl_3$後，進行NMR光譜鑑定
2. 用幫浦儀抽乾溶劑並扣除空瓶重，以產物重計算產率

根據研究問題，我們設計了以下實驗：

- **一、尋找最佳化條件**：1. 替換不同光催化劑 2. 改變光催化劑添加量 3. 測試不同光波段之催化效果
- **二、官能基容忍度測試**：1. 替換不同醛類 2. 替換不同硫醇
- **三、克級反應**
- **四、控制組實驗**：1. 控制氣體環境 2. 利用TEMPO自由基捕捉劑 3. EPR分析

陸、研究結果

實驗一：探討不同光催化劑對產率之影響



Photocatalyst	Yield
Eosin Y	99%
Eosin B	91%
Methylene blue	72%
Acr-Mes$^+$$ClO_4^-$	63%
Rose Bengal	50%

以Eosin Y之99%產率為最佳條件，確定光催化劑的選擇

實驗二：探討光催化劑添加量對產率之影響

Photocatalyst	Yield
Eosin Y(0.05mol%)	62%
Eosin Y(0.1mol%)	99%
Eosin Y(0.5mol%)	67%
Eosin Y(1.0mol%)	58%

以0.1mol%之Eosin Y作為光催化劑，進行後續之反應探討

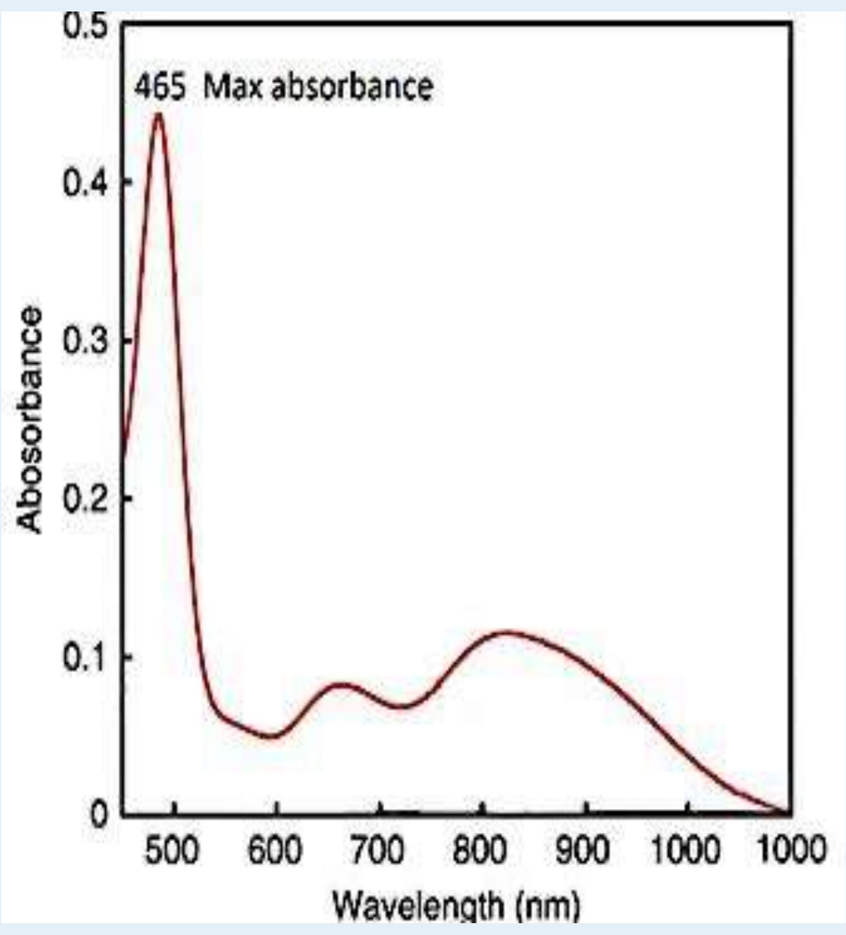
實驗三：探討不同光波段對催化效果之影響

我們以不同色光之LED照光反應器（綠光、白光、藍光）進行反應，並利用晴天在頂樓架設反應裝置嘗試以太陽光催化，比較各組之產率。

Blue LEDs	99%
Green LEDs	78%
White LEDs	75%
Sunlight	60%

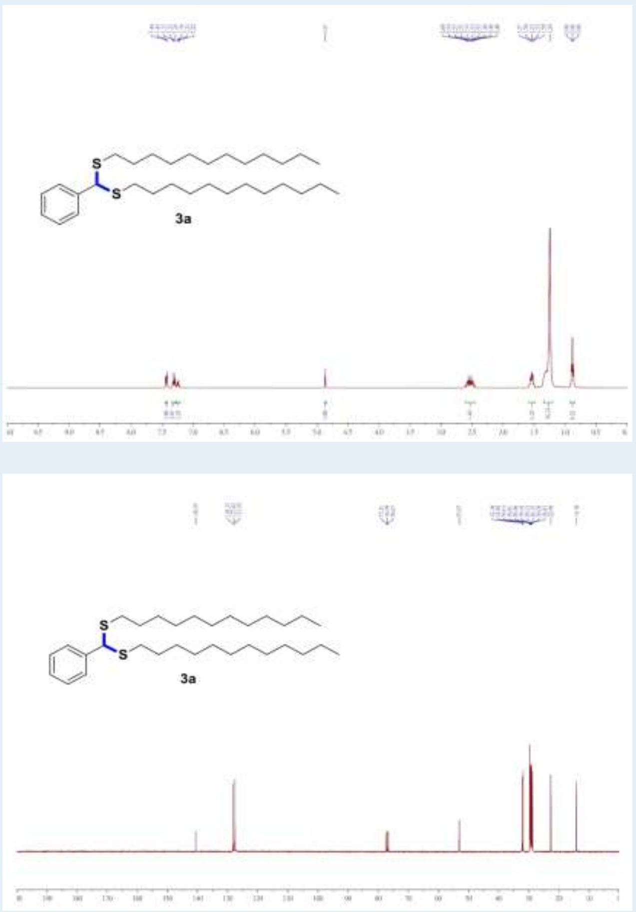
我們進一步透過紫外可見光譜儀，用反應一半時間的粗產物測試吸收度，發現在藍光波段（465nm）有相對高的吸收度，代表此反應關鍵步驟之反應機構應有牽涉藍光波長的吸收。

（圖譜來自實驗室紫外可見光譜儀）



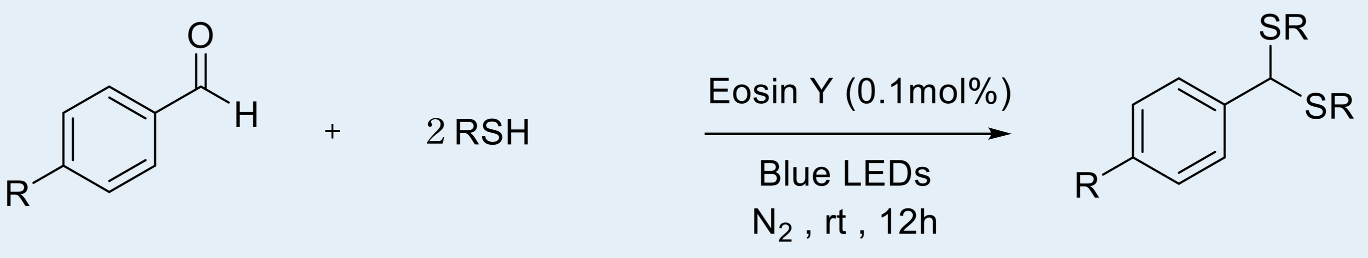
圖譜前半段為溶劑吸收故未呈現

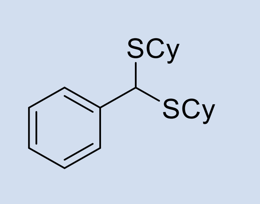
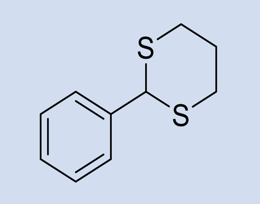
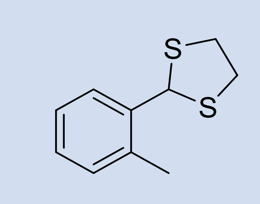
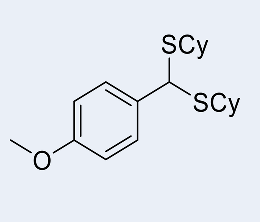
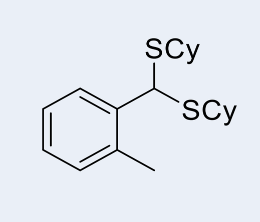
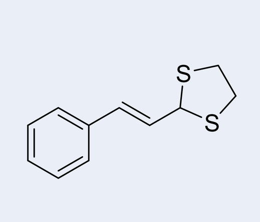
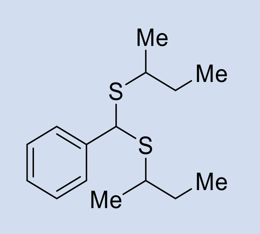
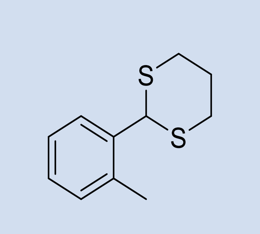
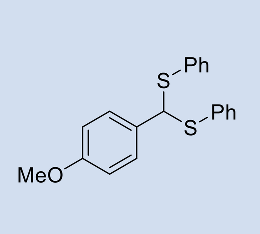
（圖譜來自實驗室核磁共振光譜儀）



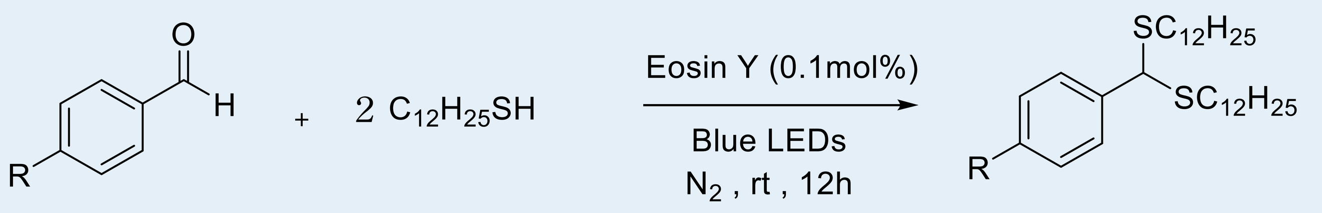
產物之氫譜、碳譜

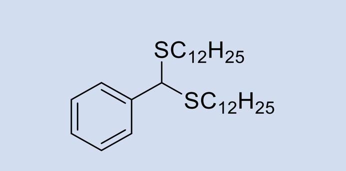
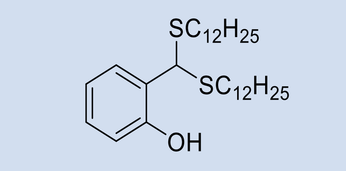
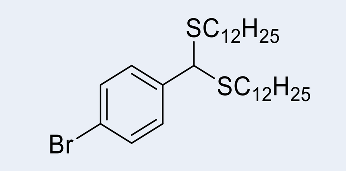
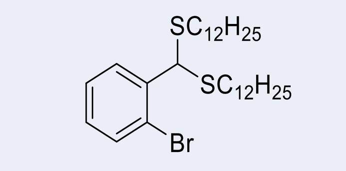
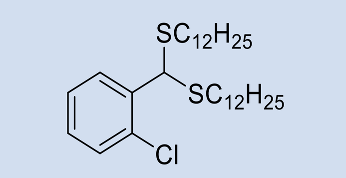
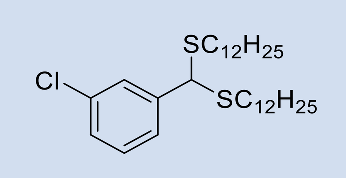
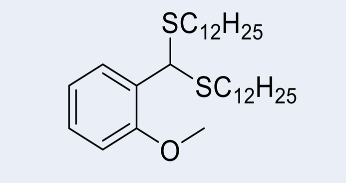
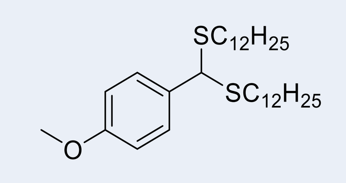
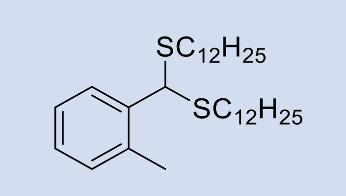
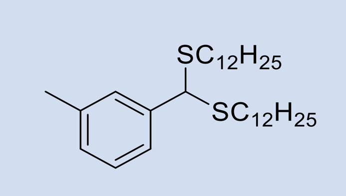
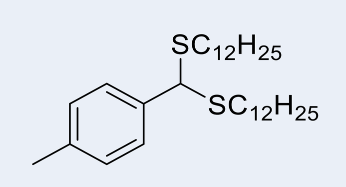
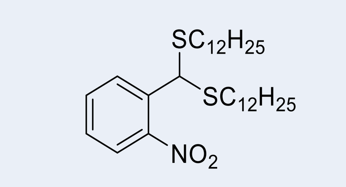
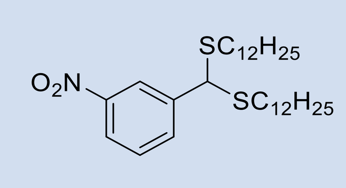
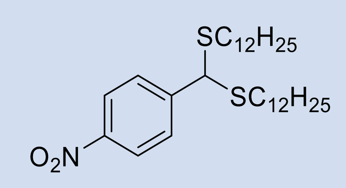
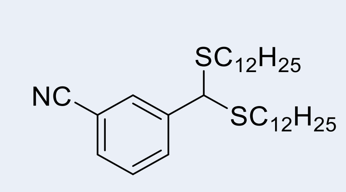
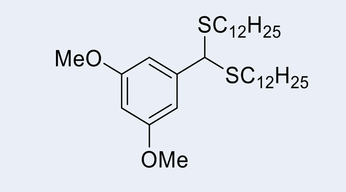
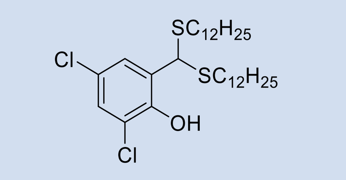
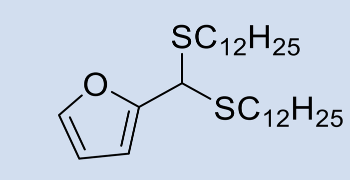
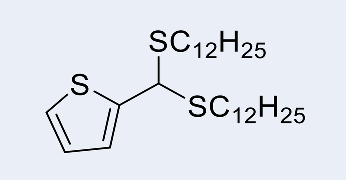
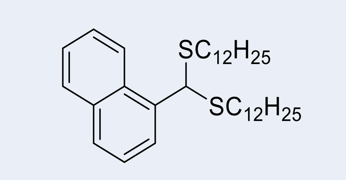
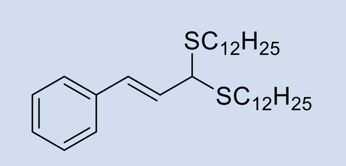
實驗四：針對硫醇之官能基試驗



Product	Yield	Product	Yield	Product	Yield
	99%		40%		75%
	99%		99%		37%
	99%		60%		28%

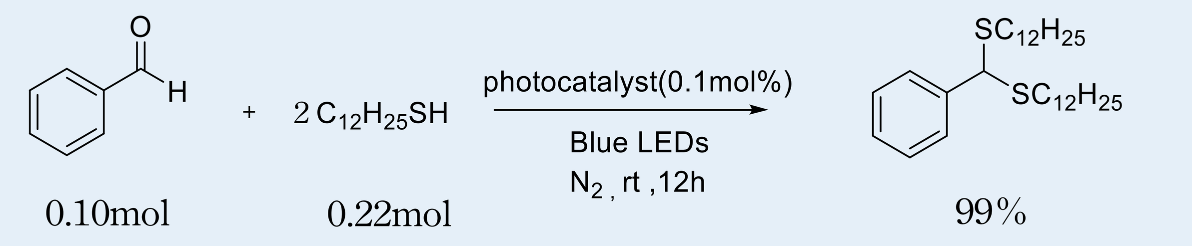
實驗五：針對醛類之官能基試驗



產物	藍	綠	白	sun	產物	藍	綠	白	sun
	99%	78%	75%	60%		99%	80%	62%	55%
	85%	70%	65%	40%		85%	74%	68%	42%
	80%	70%	64%	42%		80%	72%	66%	40%
	95%	80%	64%	47%		95%	82%	64%	44%
	99%	85%	67%	45%		75%	68%	64%	45%
	90%	75%	70%	54%		80%	70%	70%	54%
	71%	62%	63%	44%		52%	44%	51%	24%
	70%	52%	50%	20%		95%	80%	80%	50%
	70%	60%	62%	40%		77%	60%	55%	42%
	98%	80%	64%	50%		99%	80%	72%	63%
	70%	46%	42%	19%					

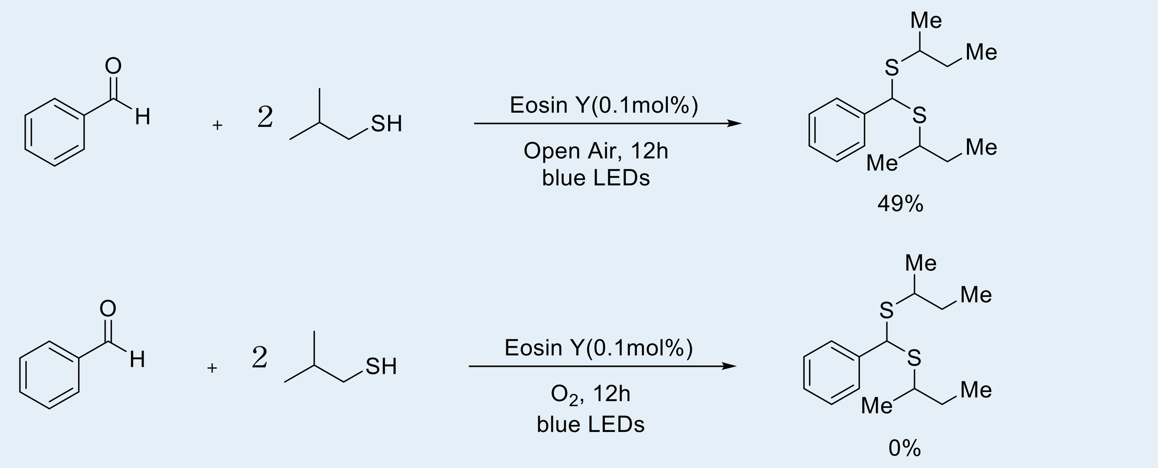
實驗六：克級反應（Gram Scale Reaction）

我們試著放大劑量為原先的一百倍，但劑量比例維持一樣，進行克級反應。



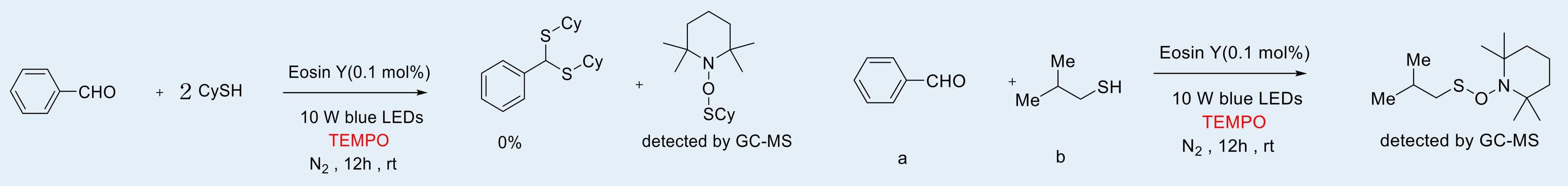
此反應放大劑量後仍得很高的產率，可知往後若能應用於合成產業，應有較高的普及性。

實驗七：控制組實驗（控制氣體環境）



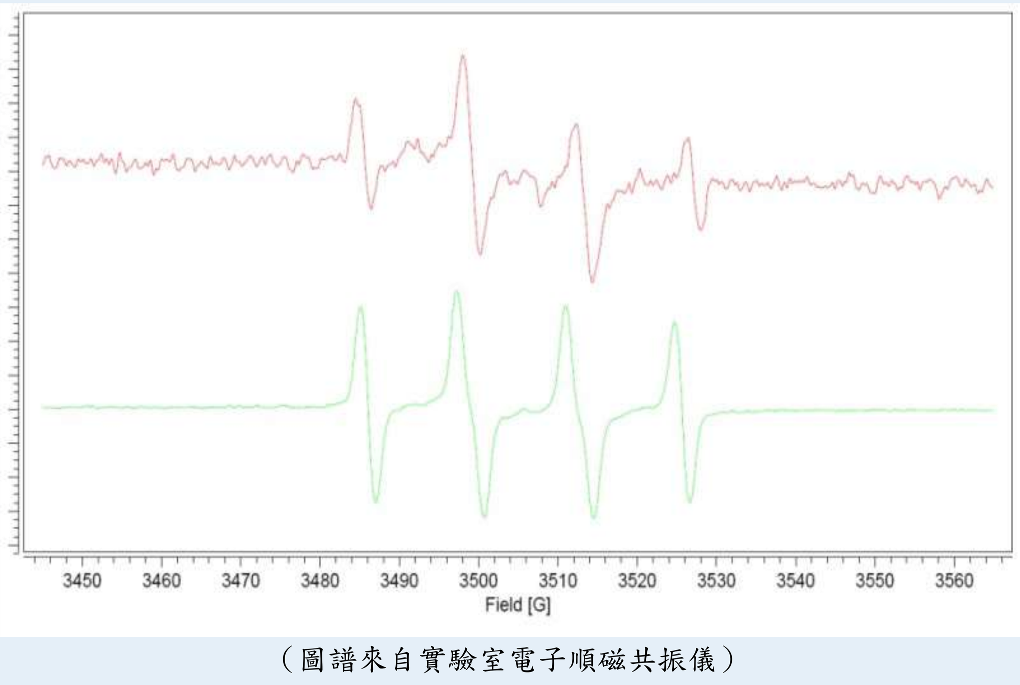
在空氣和純氧下無法得到良好產率，推測氧氣可能干擾此反應的進行。

實驗八：控制組實驗（TEMPO）



反應至六小時（即一半的總反應時間），取出粗產物，透過氣相層析串聯質譜儀偵測到硫醇和TEMPO的結合體，證實反應過程中硫醇上有自由基存在。

實驗九：控制組實驗（EPR分析）



（圖譜來自實驗室電子順磁共振儀）

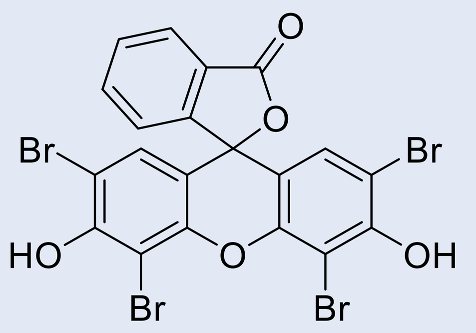
紅色線為（b+TEMPO），綠色線為（a+b+TEMPO）

實驗結果顯示添加（硫醇、TEMPO）和添加（硫醇、苯甲醛、TEMPO）在電子順磁共振儀中的峰值相同，可推知自由基應在硫醇上。

柒、討論

實驗一:篩選光催化劑

實驗結果顯示Eosin Y(右圖)為藍光條件下，此反應最佳的光催化劑，推測因曙紅Y的結構允許其在465nm處有顯著吸收，且具有能差大過硫醇電子親和力的振動弛愈。



實驗二:控制光催化劑劑量

實驗結果顯示0.1mol%為最佳條件，並非劑量越大催化效果越佳推測因此反應過程中催化劑會和反應物產生中間體，過多的催化劑可能增加中間體間的競爭，使部分中間體無法順利反應。

實驗三:替換不同光源

實驗結果顯示在相同起始物的條件下，催化效果以藍光最佳。在官能基容忍度試驗中也大致呈現藍光＞綠光＞白光＞太陽光的趨勢。我們透過UV-Vis紫外可見光譜儀之吸收峰值證實藍光為反應的最佳波段，因關鍵之反應機構涉及藍光波長的吸收。

實驗四:針對硫醇之官能基試驗

實驗結果顯示**直鏈的硫醇較具芳香性或擁有環結構的硫醇反應性佳**，推測自由基因以下兩原因被穩定，造成較低的產率。

- 環張力影響電子雲重疊程度，降低鍵解離能，穩定自由基。
- 苯環的反鍵結軌域能造成SOMO的能量降低，穩定自由基。

實驗五:針對醛類之官能基試驗

實驗結果顯示雖然整體而言各種醛類都具有可觀產率，但仍有些微差異，我們將結果分成兩類探討。

(一)替換連接醛類的芳香環取代基：推電子基>拉電子基

1.推電子基

(1) **烷基**—σ電子可和苯環構成σ-π超共軛體系。

(2) **甲氧基、羥基**—氧具有未成對電子可形成p-π共軛體系，雖然和誘導效應效果相反但較顯著，因此共軛的π電子能提供給苯環。

2.拉電子基

(1) **硝基、氰基**—因共振而降低苯環電子密度

(2) **鹵素**—與氧情形相似，但因鹵素半徑太大，誘導效應大於共軛效應，而接兩個鹵素時產率更低。

3.其他

萘的1號位電子密度較苯高，造成較高的產率。

(二)改變推電子基在醛類芳香環上的位置

在2號位和4號位反應性較佳，而3號位反應性較差。

1.在2號位（鄰位）和4號位（對位）的推電子基能提供給芳香環更大的電子密度，使苯環的π電子雲密度增加。

2.因距離較近，超共軛效應明顯，相較於4號位（對位），2號位（鄰位）上的推電子基能提供更高的電子密度。

3.氧的推電子基於鄰位時可以穩定碳陽離子，產率較高。

控制組實驗

1.改變反應氣體環境—

在空氣下和純氧下進行反應，其產率分別為49%和0%，推測是因為氧自由基容易與此反應產生的自由基結合，干擾了此反應，因此在氮氣下環境的產率明顯優於空氣和純氧環境。

2.利用TEMPO自由基捕捉劑—

我們利用TEMPO自由基捕捉劑來捕捉硫醇上的自由基，發現可以在GC-MS上看到TEMPO和硫醇結合體的分子量，證實此反應為自由基途徑。

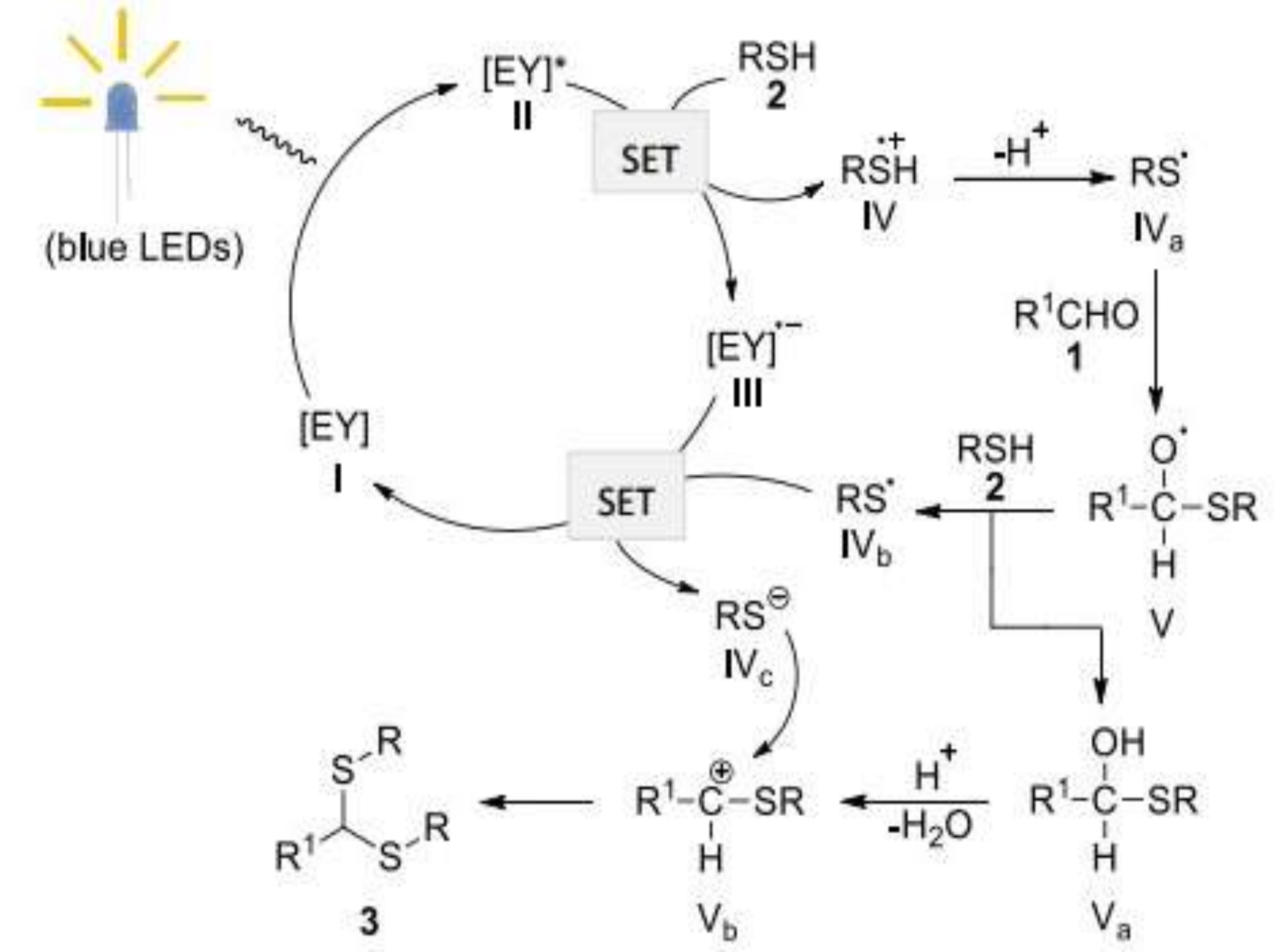
3. 利用EPR電子順磁共振儀—

利用EPR電子順磁共振儀，一組為添加硫醇和TEMPO，另一組則添加醛、硫醇和TEMPO，發現兩組在相同的磁場有一樣的峰值，推測此反應機構是透過硫醇的自由基來反應。

推測反應機構

我們參考Wangelin教授於2016年發表的文章中關於有機光氧化還原在芳香基取代上之反應機構探討。結合實驗結果，我們推測可能的反應機構如圖所示。

（此圖由作者繪製）



1. 硫醇與透過LED照射，形成激發態（II），和曙紅Y（I）進行單電子轉移，形成自由基陽離子（IV）。
2. 硫自由基（IV_a）與醛類化合物（1）形成自由基中間體（V），硫醇（2）再與此中間體反應，產生單硫縮醛（V_a）以及硫自由基（IV_b）。
3. 接著硫自由基與光催化劑（III）透過單電子轉移形成硫碳陰離子（IV_c）。
4. 最後硫碳陰離子與碳陽離子化合物（V_b）反應可得二硫縮醛產物（3）。

捌、結論

一、我們成功在無溶劑條件下透過可見光催化進行硫醇的縮醛化，並透過方法學探討發現最佳化條件為：以**0.1mol% Eosin Y當作光催化劑，在氮氣環境以藍光照射反應12小時**。

二、我們透過實驗測試此方法之官能基容忍度，發現多種醛，包括含有芳香環、雜環、α,β-不飽和芳香環的醛類，都能有良好的產率。替換不同硫醇也發現除了芳香性和不飽和硫醇外，都有相當可觀的產率。可知此光催化系統提供了**官能基容忍度高**的二硫縮醛合成方法，也許能拓展其應用性。

三、以Eosin Y為光催化劑的條件下，不同波段的可見光催化效果依序為：**藍光＞綠光＞白光＞太陽光**。

三、透過控制組實驗推測硫醇縮醛化之反應機構，證實此反應為**自由基途徑**。

四、透過克級反應得知此光催化方法放大劑量後仍能維持高產率，推測此催化方法未來可能具備**較高的產業應用性**。

五、符合當代**綠色化學**概念，本研究透過可見光催化方法，提供一個操作簡易、不需溶劑、低汙染、低成本、催化劑需求量低、官能基容忍度高的合成方法，期許未來能在有機合成領域中擴展應用，降低化學產業對環境的污染。

玖、參考資料及其他

1. Arie, G.; Anna, E.; Olga, V.; Hana, B.; Sharon, D.; Guy, C.; Eyal, M.; Amnon, H.; Erol, C.; Shlomo, S. J. *Cell. Mol. Med.* ***2012**, 16, 593-603.*
2. Sheri, M.; Sk,J.; Mangalampalli, R. *New J. Chem.* ***2014,** 38, 3770-3776.*
3. Sampak, S.; Jonathan, K.; Tanmay, M.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* ***2007**, 9, 2745-2748.*
4. Hari, D. P.; König, B. *Org. Lett.* ***2011,** 13, 3852.*
5. Abhijit, P.; Debnath, C.; Rajkamal.; Tanmoy, H.; Srirupa, B.; Somnath, Y. *Tetrahedron Lett.* ***2015,** 56, 2496-2499.*
6. Shubhanjan, M.; Monoranjan, G.; Subhajit, M.; Alakananda, H. J. *Org. Chem.* ***2015,** 80, 8275-8281.*
7. Shekaraiah, D.; Masood, A. R.; Bhahwal, A. S. *Tetrahedron Lett.* ***2016,** 57, 3294-3297.*
8. Yang, D.-S.; Huang, B.; Wei, W.; Li, J.; Lin, G.; Liu, Y.-R.; Ding, J.- H.; Sun, P.-F.; Wang, H. *Green Chem.* ***2016,** 18, 5630-5634.*
9. Bharathi, C.; Prabahar, K. J.; Prasad, C. S.; Srinivasa Rao, M.; Trinadhachary, G. N.; Handa, V. K.; Dandala, R.; Naidu, A. *Die Pharmazie* ***2008,** 63, 14*
10. Chen, Y.; Cho, C.-H.; Shi, F.; Larock, R. C. J. *Org. Chem.* ***2009,** 74, 6802*